

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

2 851 563

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

03 02320

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : C 07 D 235/30, A 61 K 31/4184, 31/454, A 61 P 3/04,  
25/22, 25/24, 15/10

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26.02.03.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE  
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-  
QUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 27.08.04 Bulletin 04/35.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : POITOUT LYDIE, BRAULT VALERIE,  
SACKUR CAROLE, ROUBERT PIERRE et PLAS PAS-  
CALE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : BEAUFOUR IPSSEN-S.C.R.A.S.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES DE BENZIMIDAZOLE ET D'IMIDAZO-PYRIDINE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE  
MÉDICAMENT.

⑤7 La présente demande a pour objet de nouveaux déri-  
vés de benzimidazole et d'imidazopyridine qui une bonne  
affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocor-  
tines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particu-  
lièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et  
les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des  
mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne égale-  
ment des compositions pharmaceutiques contenant lesdits  
produits.

FR 2 851 563 - A1



## Nouveaux dérivés de benzimidazole et d'imidazo-pyridine et leur utilisation en tant que médicament

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de benzimidazole et d'imidazo-pyridine. Ces produits ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs

5 récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

Les mélanocortines représentent un groupe de peptides qui dérivent d'un même précurseur, la proopiomélanocortine (POMC), et qui sont structurellement proches :

10 L'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone stimulante des mélanocytes  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), la  $\beta$ -MSH et la  $\gamma$ -MSH (Eipper B.A. et Mains R.E., *Endocr. Rev.* 1980, 1, 1-27). Les mélanocortines exercent de nombreuses fonctions physiologiques. Elles stimulent la synthèse des stéroïdes par la cortico-surrénale et la synthèse d'eumélanine par les mélanocytes. Elles régulent la prise de nourriture, le métabolisme énergétique, la

15 fonction sexuelle, la régénération neuronale, la pression sanguine et la fréquence cardiaque, ainsi que la perception de la douleur, l'apprentissage, l'attention et la mémoire. Les mélanocortines possèdent également des propriétés anti-inflammatoires et anti-pyrétiques et contrôlent la sécrétion de plusieurs glandes endocrines ou exocrines telles les glandes sébacées, lacrymales, mammaires, la prostate et le pancréas

20 (Wikberg J.E. et al. *Pharmacol. Res.* 2000, 42, 393-420 ; Abdel-Malek Z.A., *Cell. Mol. Life. Sci.* 2001, 58, 434-441).

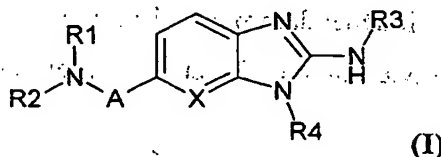
Les effets des mélanocortines sont médiés par une famille de récepteurs membranaires spécifiques à sept domaines transmembranaires et couplés aux protéines G. Cinq sous-types de récepteurs, nommés MC1 à MC5, ont été clonés et caractérisés à ce jour.

25 Ces récepteurs diffèrent par leur distribution tissulaire et par l'affinité des différentes mélanocortines, les récepteurs MC2 ne reconnaissant que l'ACTH. La stimulation des

récepteurs des mélanocortines active l'adénylate cyclase avec production d'AMP cyclique. Si les rôles fonctionnels spécifiques de chacun des récepteurs ne sont totalement élucidés, le traitement de désordres pathologiques ou de maladies peut être associé à une affinité pour certains sous-types de récepteurs. Ainsi l'activation des récepteurs MC1 a été associée au traitement des inflammations, alors que leur blocage a été associé au traitement de cancers cutanés. Le traitement des troubles de la nutrition a été associé aux récepteurs MC3 et MC4, le traitement de l'obésité par les agonistes et le traitement de la cachexie et de l'anorexie par les antagonistes. D'autres indications associées à l'activation des récepteurs MC3 et MC4 sont les troubles de l'activité sexuelle, les douleurs neuropathiques, l'anxiété, la dépression et les toxicomanies. L'activation des récepteurs MC5 a été associée au traitement de l'acné et des dermatoses.

Les déposants ont trouvé que les nouveaux composés de formule générale (I) décrits ci-après possèdent une bonne affinité pour les récepteurs des mélanocortines. Ils agissent préférentiellement sur les récepteurs MC4. Lesdits composés, agonistes ou antagonistes des récepteurs des mélanocortines, peuvent être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les exemples suivants : les états inflammatoires, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur. On peut également citer les troubles mentaux (l'anxiété, la dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les mélanomes).

L'invention a donc pour objet un composé de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A représente  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$  ;

X représente -C- ou -N- ;

R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkényle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ;

X<sub>1</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents

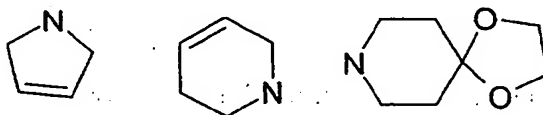
choisis parmi :  $-(CH_2)_n-V_1-Y_1$ , halo, nitro et cyano ;

V<sub>1</sub> représente -O-, -S- ou une liaison covalente ;

Y<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou aryle ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X<sub>1</sub> ne représente ni le radical hydroxy ni le radical alkoxy) ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle,  $-C(O)NV_1'Y_1'$  avec V<sub>1</sub>' et Y<sub>1</sub>' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et hétérocycloalkyle ; ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un radical de formule :



R<sub>3</sub> représente  $-(CH_2)_p-Z_3$  ou  $-C(O)-Z_3$



$Z_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_2-C_6)$ alkenyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, les radicaux  $(C_3-C_7)$  cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par  $(C_1-C_6)$ alkyle,

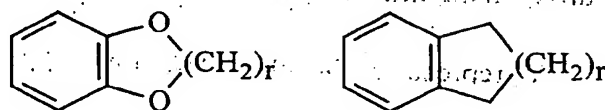
5 le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, azido ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$ ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

10

ou bien  $Z_3$  représente un radical de formule



$r=1, 2$

$r=1, 2$

$Z'_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$ ;

15  $V'_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$Y'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

20  $p$ ,  $p'$  et  $p''$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

5.  $W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

10  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkylthio et hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkényle ;  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_s-V_4-Y_4$ , hydroxy, halo, nitro et cyano ;

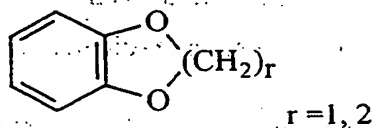
$V_4$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NV_4-$  ou une liaison covalente ;

15  $Y_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$V'_4$  représente un atome d'hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

20  $s$  représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien  $Z_4$  représente un radical de formule



$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

et lorsque  $R_3$  représente  $-C(O)-Z'_3$  et  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-NW_4W'_4$  et  $W_4$  et  $W'_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou le radical

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, alors -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> ne représente ni le radical éthylène ni le radical -(CH<sub>2</sub>)-CH((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle)- ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle (lorsqu'il n'est pas donné plus de précision), représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, 2,2-diméthyl-propyle, hexyle, isohexyle ou 1,2,2-triméthyl-propyle. Le terme (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle désigne un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels les radicaux contenant de 1 à 6 atomes de carbone tels que définis ci-dessus mais également heptyle, octyle, 1,1,2,2-tétraméthyl-propyle, 1,1,3,3-tétraméthyl-butyle. Le terme hydroxyalkyle désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple hydroxyméthyle, hydroxyéthyle.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butényle ou pentényle.

Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkoxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle. Le terme alkylthio désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio.

Le terme (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné saturé comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, et de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à

7 atomes de carbone et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemple d'hétérocycloalkyle, on peut citer les cycles contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine, pipérazine, azépane (azacycloheptane), azacyclooctane, diazépane, morpholine, décahydroisoquinoline (ou décahydroquinoline) mais également les cycles ne contenant aucun atome d'azote tels tétrahydrofurane ou tétrahydrothiophène.

10 Le terme hétérobicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. Comme exemple d'hétérobicycloalkyle, on peut citer les aza-bicycloheptane et aza-bicyclooctane tels que 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, 2-aza-bicyclo[2,2,2]octane ou 6-aza-bicyclo[3,2,1]octane.

15 L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle, naphtyle ou fluorényle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolyle, 20 imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, indolyle, benzoxadiazole, carbazolyle mais également les radicaux ne contenant pas d'atome d'azote tels que thiényle, benzothiényle, furyle, benzofuryle ou pyranyle. Le terme aralkyle (arylalkyle) désigne de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux 25 aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle ou phénéthyle.

Dans la présente demande également, le radical  $(CH_2)_i$  (i entier pouvant représenter n, n', p, p', p'', s, s' et s'' tels que définis ci-dessus), représente une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, de i atomes de carbone.

De préférence, l'invention concerne des composés de formule I, telle que définie ci-dessus et dans laquelle :

A représente  $-C(O)-$  et X représente  $-C-$  ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical  
5 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ;

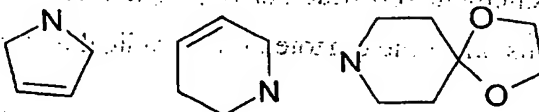
X<sub>1</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_n-V_1-Y_1$ , halo ;

10 V<sub>1</sub> représente  $-O-$  ou une liaison covalente ;

Y<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents; ou aryle ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques  
15 ou différents choisis parmi : hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle,  $-C(O)NV_1'Y_1'$  avec V<sub>1'</sub> et Y<sub>1'</sub> représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et hétérocycloalkyle ; ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un radical de formule :



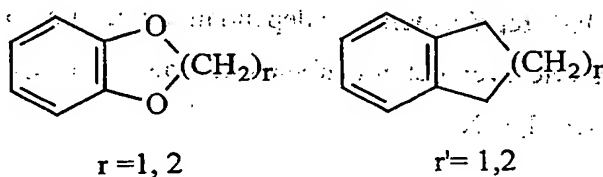
R<sub>3</sub> représente  $-(CH_2)_p-Z_3$  ou  $-C(O)-Z_3'$

20 Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétéroaryle, ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

V<sub>3</sub> représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR_3'-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-NR_3'-$  ou une liaison covalente ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien  $Z_3$  représente un radical de formule



$Z_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$  ;

$V'_3$  représente -O- ou une liaison covalente ;

$Y'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$p$  est égal à 0 ou 1, et  $p'$  et  $p''$  sont égaux à 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou benzyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou aryle ;

et plus particulièrement

le radical cycloalkyle est choisi parmi le radical cyclopropyle, cyclohexyle et cycloheptyle,

le radical hétérocycloalkyle est choisi parmi le radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, azacycloheptyle, azacyclooctyle et décahydro-isoquinolinyle,

le radical aryle est le radical phényle,

5 le radical hétéroaryle est choisi parmi le radical furyle, pyridinyle et imidazolyle,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus et dans laquelle

A représente  $-C(O)-$  et X représente  $-C-$

10  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-Z_3$

$Z_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : nitro ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $NH-C(O)-$ ,  $NH-C(O)-NR'_3-$  ;

15  $Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

p est égal à 0 ou 1 ; p' est égal à 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

20  $R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

s représente un entier de 2 à 4, s' représente un entier de 0 à 4 ;

et plus particulièrement le radical hétérocycloalkyle que représente  $R'_4$  est le radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle, et le cycloalkyle que représente  $Z_4$  est le cyclohexyle ;

5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier ;

De préférence également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus et dans laquelle

A représente  $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$  ; X représente  $-C-$  ;

$R_a$  et  $R_b$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

10  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-Z_3$

$Z_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants de formule  $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$  identiques ou différents ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ;

15  $Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R'_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

p et p' sont égaux à 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

20  $R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène, le radical phényle ou un hétéroaryle ;



s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus et dans laquelle

5 A représente  $-\text{CH}_2-$  ; X représente  $-\text{C}-$  ;

$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkyle ;

$\text{R}_3$  représente  $-(\text{CH}_2)_p-\text{Z}_3$

$\text{Z}_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants de formule  $-(\text{CH}_2)_{p'}-\text{V}_3-\text{Y}_3$  identiques ou différents ;

10  $\text{V}_3$  représente  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'_3-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'_3-$  ;

$\text{Y}_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyle ;

$\text{R}'_3$  représente un radical  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyle ou  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxy ;

p et p' sont égaux à 0 ;

$\text{R}_4$  représente un radical de formule  $-(\text{CH}_2)_s-\text{R}'_4$

15  $\text{R}'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-\text{NW}_4\text{W}'_4$

$\text{W}_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkyle ;

$\text{W}'_4$  représente un radical de formule  $-(\text{CH}_2)_{s'}-\text{Z}_4$  ;

$\text{Z}_4$  représente l'atome d'hydrogène ;

20 s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

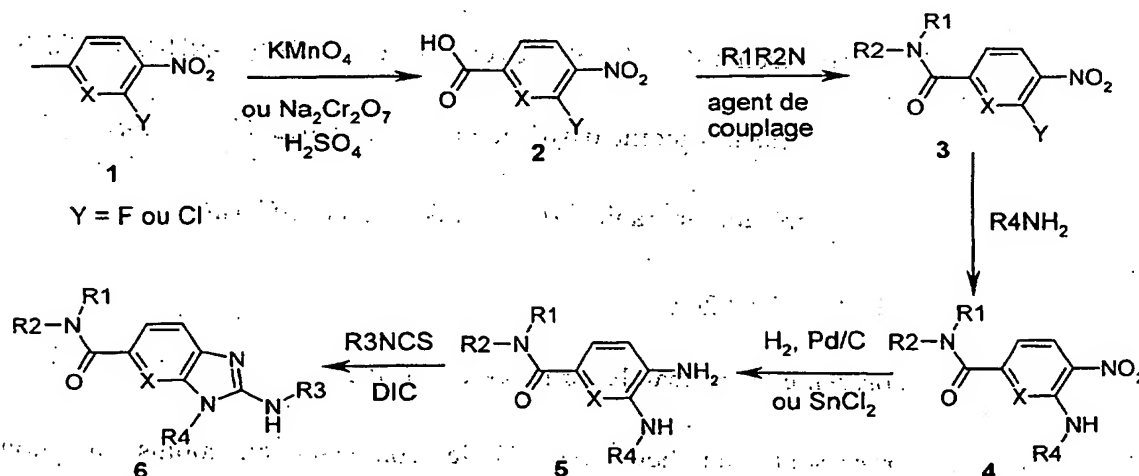
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Dans la présente demande, le symbole  $\rightarrow$  \* correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que le rattachement s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

- 5 Suivant les définitions des groupes variables A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, les composés selon l'invention peuvent être préparés en phase liquide selon les différentes procédures A à G décrites ci-dessous.

#### A. Préparation selon le schéma réactionnel A :

10 Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)-, peuvent être préparés selon le schéma A suivant :



Comme décrit dans le schéma A, le dérivé méthylé (1) (pour X = C composé commercial; pour X = N composé préparé selon la procédure de Baumgarten *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 3828-3831, à partir du 6-méthyl-3-nitro-pyridin-2-amine) peut être oxydé en acide carboxylique (2) par une solution aqueuse de permanganate de potassium à une température de 100°C pendant 3 à 6 heures (selon procédure de Schmelkes *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 1631), ou par une solution aqueuse de dichromate de sodium en présence d'acide sulfurique à une température de 20-90°C pendant 1 à 3 heures (selon procédure de Howes *et al*, *European J. Med. Chem.*, 1999, 34, 225-234). L'acide carboxylique (2) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de

1-3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI) avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofurane ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire à l'amide correspondante

5 (3). Le traitement du dérivé fluoré ou chloré (3) par une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que du carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-100° C pendant 2 à 48 heures conduit au dérivé (4). La fonction nitro du composé (4) est réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un

10 solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à

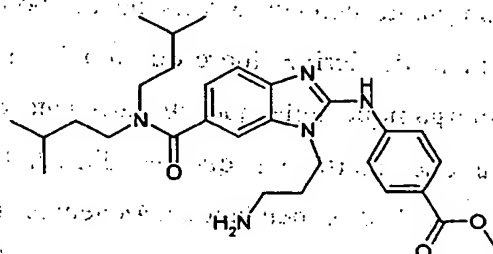
15 8 heures pour conduire à la dianiline (5). Le dérivé (5) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine N-méthylcyclohexylcarbodiimide N-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-

20 70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (6). Alternativement, le dérivé (5) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle ou de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un

25 solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (6). Le composé (6) peut être isolé soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et/ou d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration

30 et de l'évaporation du filtrat.

**Exemple A1 :** dichlorhydrate de 4-[(1-(3-aminopropyl)-6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle



**Etape 1 : acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque**

Un mélange de 3-fluoro-4-nitrotoluène (10 g, 1 eq) et de permanganate de potassium (25,5 g, 2,5 eq) dans l'eau (1 L) est chauffé au reflux pendant 6 heures puis refroidi à température ambiante. Le mélange est filtré sur célite et la phase aqueuse est lavée deux fois à l'éther diéthylique (2 x 300 ml). La phase aqueuse est acidifiée, à 0° C, avec une solution d'acide chlorhydrique concentrée puis concentrée sous pression réduite à 40° C jusqu'à un volume d'environ 300 ml. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther de pétrole et séché pour donner le composé attendu sous forme d'un solide blanc (6,9 g ; 58 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,93 (m, 2H), 8,25 (m, 1H), 13,95 (m, 1H).

**Etape 2 : 3-fluoro-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide**

A. L'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (3,8 g, 1 eq) en solution dans le THF anhydre (30 ml) sont successivement additionnés le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) (4,4 g, 1,1 eq) en solution dans le chloroforme (25 ml) et le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (3,05 g, 1,1 eq) en solution dans le THF (40 ml). Le mélange est agité 1 heure à une température d'environ 20° C puis la diisoamylamine (3,6 g, 1,1 eq) en solution dans le THF (30 ml) est additionnée. Après 16 heures d'agitation à une température d'environ 20° C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (200 ml) et de l'eau (70 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression

réduite à 40° C. La purification du composé par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 9 : 1) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (4,3 g ; 65 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 324,4 ; m/z = 325,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,69 (m, 6H), 0,93 (m, 6H), 1,35-1,60 (m, 6H), 3,09 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,21 (t, 1H).

Etape 3 : *tert*-butyl 3-[(5-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-2-nitrophényl)amino]propylcarbamate

Un mélange de 3-fluoro-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (1,6 g, 1 eq), de *N*-Boc-1,3-diaminopropane (0,9 g, 1,2 eq) et de carbonate de potassium (1,35 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (80 ml) est chauffé au reflux pendant 5 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (100 ml) et de l'eau (40 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 8 : 2 à 6 : 4) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (2,2 g ; 96 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 478,6 ; m/z = 479,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,68 (m, 6H), 0,92 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,69 (m, 8H), 3,0 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,26 (m, 1H).

Etape 4 : *tert*-butyl 3-[(2-amino-5-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]phényl)amino]propylcarbamate

Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 3-[(5-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-2-nitrophényl)amino]propylcarbamate (1,65 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 : 1 (130 ml), et le palladium sur charbon 10 % (165 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur

celite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (1,35 g ; 89 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 448,6 ; m/z = 449,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,81 (m, 12H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,53 (m, 6H),  
5 1,70 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 4,47 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,35-6,51 (m, 3H),  
6,85 (m, 1H).

Etape 5 : 4-[(6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle

10 A une solution de *tert*-butyl-3-[(2-amino-5-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]phényl)amino]propylcarbamate (500 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofurane (30 ml) sont successivement additionnés le 4-méthoxycarbonylphényl isothiocyanate (327 mg, 1,5 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 1,75 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 17 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 eq). Après 4 heures  
15 d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 1 :1) donne le composé attendu sous forme d'un solide blanc (409 mg ; 60 % rendement).

20 SM/CL : MM calculée = 607,8 ; m/z = 608,1 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,65-0,90 (m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,44 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,26-3,39 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,94 (AB, 2H), 8,02 (AB, 2H), 9,34 (s, 1H).

25 Etape 6 : dichlorhydrate de 4-[(1-(3-aminopropyl)-6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle

A une solution de 4-[(6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle

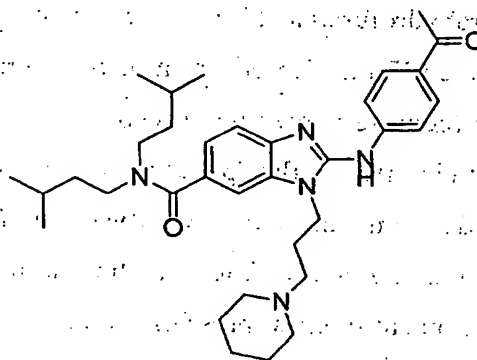
(180 mg) dans l'acétate d'éthyle (2 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4N, 2 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (165 mg ; 96 % rendement).

5 SM/CL : MM calculée = 507,7 ; m/z = 508,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,63-0,98 (m, 12H), 1,45 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,12-3,45 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,59 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 5H), 11,08 (m, 1H).

**Exemple A2** : dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

10



**Etape 1** : *N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitro-3-[(3-pipéridin-1-ylpropyl)amino]benzamide

Un mélange de 3-fluoro-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (430 mg, 1 eq, préparé selon l'exemple A1), de 3-pipéridino-propylamine (212 mg, 1,1 eq) et de carbonate de potassium (365 mg, 2 eq) dans l'acétonitrile (10 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (50 ml) et de l'eau (20 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle 100 %) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (460 mg ; 78 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 446,6 ; m/z = 447,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,68 (d, 6H), 0,92 (d, 6H), 1,31-1,69 (m, 12H), 1,74 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,44 (t, 1H).

Etape 2 : dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-  
5 1-(3-pipéridine-1-ylpropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

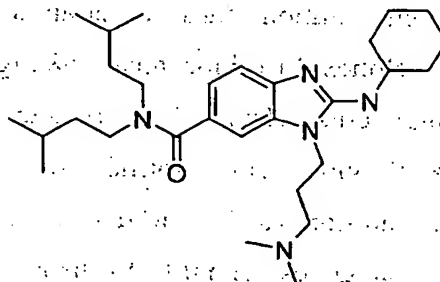
Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le *N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitro-3-[(3-pipéridin-1-yl-propyl)amino]benzamide (44 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/éthanol 2 : 1 (1,5 ml), et le palladium sur charbon 10 % (5 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars)  
10 à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. A l'aniline ainsi obtenue, en solution dans le tétrahydrofurane (2 ml) sont successivement additionnés le 4-acétylphényl isothiocyanate (27 mg, 1,5 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 158 mg, 3 eq). Le  
15 mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 eq). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à  
20 dichlorométhane/méthanol 9 : 1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu.

SM/CL : MM calculée = 559,8 ;  $m/z$  = 560,3 (MH<sup>+</sup>)

25 RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,68 (m, 6H), 0,94 (m, 6H), 1,31-1,56 (m, 6H), 1,57-1,90 (m, 6H), 2,28 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 4,62 (t, 2H), 7,24 (AB, 1H), 7,47 (AB, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 10,40 (s, 1H), 11,64 (m, 1H).



**Exemple A3 :** dichlorhydrate de 2-(cyclohexylamino)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



**Etape 1 :** 3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide

Un mélange de 3-fluoro-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (2,5 g, 1 eq, préparé selon l'exemple A1), de 3-diéthylamino-propylamine (877 mg, 1,1 eq) et de carbonate de potassium (2,13 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (80 ml) est chauffé au reflux pendant 5 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (130 ml) et de l'eau (50 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaunée (2,1g mg ; 68 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 406,6 ; m/z = 407,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,68 (d, 6H), 0,92 (d, 6H), 1,31-1,51 (m, 5H), 1,59 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,57 (t, 1H).

**Etape 2 :** dichlorhydrate de 2-(cyclohexylamino)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

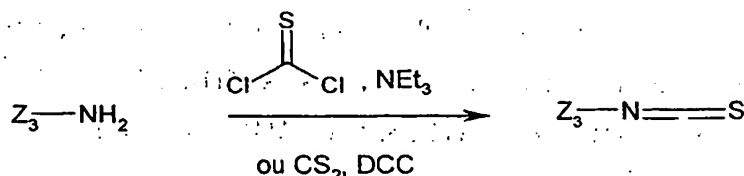
Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le 3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (81 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (4 ml), et le

palladium sur charbon 10 % (8 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. A l'aniline ainsi obtenue, en solution dans le tétrahydrofurane (2 ml) sont successivement additionnés le cyclohexyl isothiocyanate (58 mg, 2 eq) Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. A la thiourée ainsi formée en solution dans l'éthanol (3 ml) sont successivement additionnés l'oxyde de mercure (II) jaune (87 mg, 2 eq) et le soufre (1,4 mg). Le mélange est chauffé 17 heures au reflux puis refroidi à température ambiante et filtré sur papier microfibre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (87 mg, 78 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 483,7 ; m/z = 484,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,58-1,03 (m, 12H), 1,18 (m, 1H), 1,30-1,71 (m, 11H), 1,80 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 3,14 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 10,40 (m, 1H), 13,41 (m, 1H).

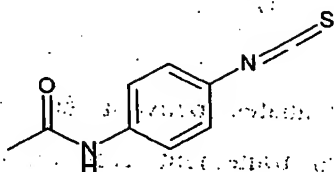
#### Préparation d'isothiocyanates non commerciaux :



Une amine primaire peut être convertie en isothiocyanate, par traitement avec du thiophosgène en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 0-20° C pendant 0,3 à 2 heures, ou alternativement par traitement avec du disulfure de carbone et du cyclohexylcarbodiimide supporté sur une résine ou non dans un solvant

aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 0-70° C pendant 0,3 à 15 heures.

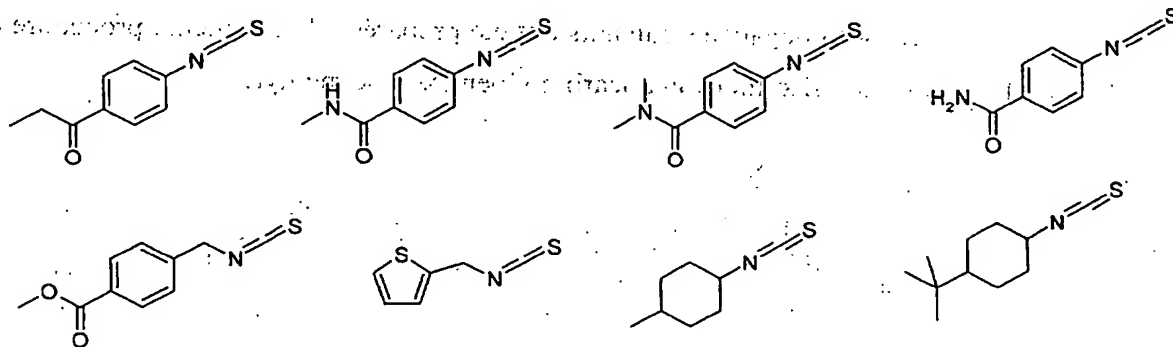
*N*-(4-isothiocyanatophenyl)acetamide



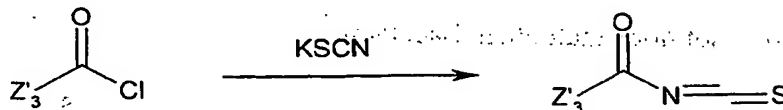
- 5 A une solution refroidie à 0° C, de *N*-(4-aminophenyl)acetamide (1 g, 1 eq) et de triéthylamine (2,8 ml, 3 eq) dans le tétrahydrofurane (130 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (0,56 ml, 1,1 eq). Le mélange est agité 30 min à 0° C puis le bain froid est retiré et l'agitation est poursuivie 30 min supplémentaires. Le mélange est additionné d'eau (70 ml) et d'éther diéthylique (150 ml). Après décantation et
- 10 extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane / éther de pétrole (0,95 g; 75 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 2,04 (s, 3H), 7,35 (AB, 2H), 7,63 (AB, 2H), 10,14 (s, 1H).

- 15 Les isothiocyanates suivants ont été préparés selon la même procédure que celle décrite pour le *N*-(4-isothiocyanatophenyl)acetamide:



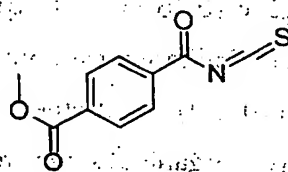
Préparation d'acyl-isothiocyanates non commerciaux :



Les acyl-isothiocyanates peuvent être préparés à partir des chlorures d'acides correspondants par traitement avec du thiocyanate de potassium dans un solvant

5 aprotique tel que l'acétonitrile à une température de 0-60° C pendant 0,2-5 heures.

4-isothiocyanatocarbonylbenzoate de méthyle :

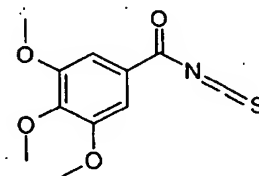
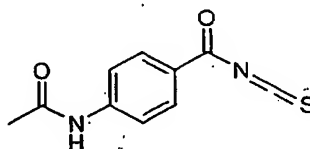
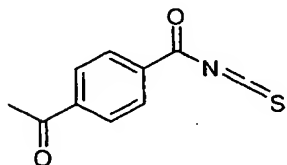


A une solution de 4-chlorocarbonylbenzoate de méthyle (2 g) dans l'acétonitrile (30 ml) est additionné le thiocyanate de potassium (1,08 g). Après 1 heure d'agitation à environ

10 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 1 :1) pour donner le composé attendu (2,1 g ; 95 % rendement).

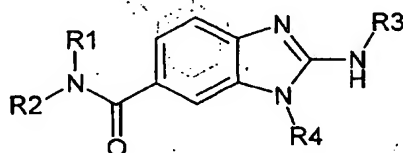
RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 3,88 (s, 3H), 8,0 (m, 4H).

Les isothiocyanates suivants ont été préparés selon la même procédure que celle décrite pour le 4-isothiocyanatocarbonylbenzoate de méthyle :



Selon le schéma réactionnel A et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de 4-[(1-(3-aminopropyl)-6-[[bis(3-méthylbutyl) amino]carbonyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino] benzoate de méthyle, du dichlorhydrate

de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide ou du dichlorhydrate de 2-(cyclohexylamino)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide, les composés suivants ont été préparés :

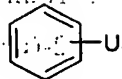


5

dans lesquels  $R_1R_2N$  représente l'un des radicaux ci-après :

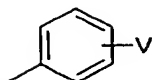
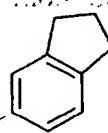
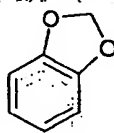


et  $R_3$  représente l'un des radicaux ci-après :

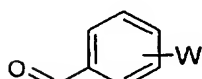
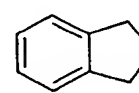
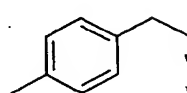
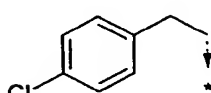
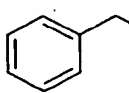
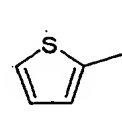
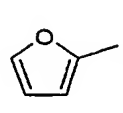
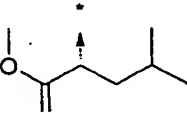
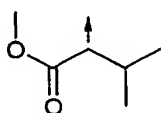
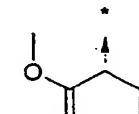
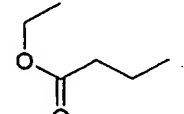
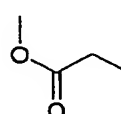
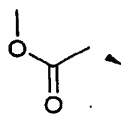
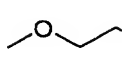
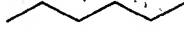
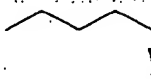
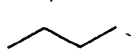
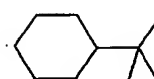
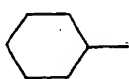
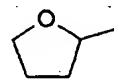
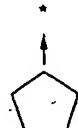
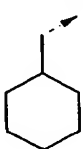
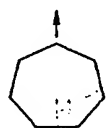


1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

U = H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, OMe, SMe, Me, Et, iPr, tBu, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(O)OMe, C(O)OEt, C(O)Me, C(O)Et, NHC(O)Me, C(O)NHMe, C(O)NH<sub>2</sub>



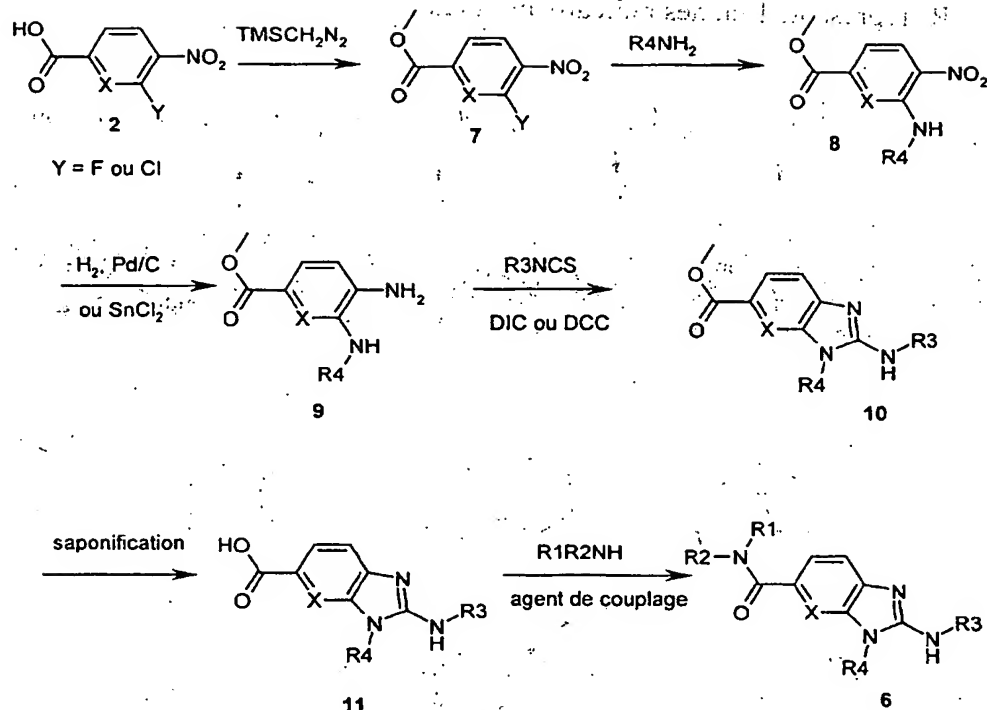
V = H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, OMe, SMe, Me, Et, iPr, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(O)OMe, C(O)OEt, C(O)Me, C(O)Et, C(O)NHMe



W = H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, Me, OMe, OEt, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, tBu, C(O)Me, C(O)OMe, C(O)NHMe



5 Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)-, peuvent être également préparés selon le schéma B suivant :

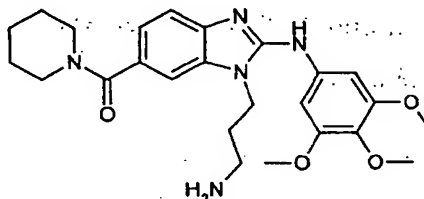


Comme décrit dans le schéma B, l'acide carboxylique (2) peut être converti en ester méthylique (7) soit par traitement avec une solution de triméthylsilyl-diazométhane à une température de 0-20° C, soit par formation d'un sel de carboxylate à l'aide d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate ou le carbonate de césium, à température ambiante pendant 30 min à 2 heures; dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane, suivi de l'addition de diméthylsulfate à température ambiante et agitation à reflux pendant 5 à 15 heures. Le dérivé fluoré ou chloré (7) peut-être traité par une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que le carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-100° C pendant 2 à 48 heures pour conduire au dérivé (8). La fonction nitro du composé (8) peut-être réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte telle que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide, à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures, pour conduire à la dianiline (9). Le dérivé (9) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage tel que la diisopropylcarbodiimide ou la dicyclohexylcarbodiimide dans un solvant inerte



tel que le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou le chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (10). Alternativement, le dérivé (9) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle ou de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (10). L'ester méthylique (10) peut ensuite être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le tétrahydrofuranne à une température de 20 à 70° C pendant 3 à 17 heures. L'acide carboxylique résultant (11) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire à l'amide correspondante (6) qui peut être isolée, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

**Exemple B1 :** dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-6-(pipéridin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-2-amine.



Etape 1 : 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle

A une solution d'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (4,7 g, 1 eq) dans le méthanol (70 ml) est additionnée lentement une solution de triméthylsilyldiazométhane (2M dans l'hexane, 50 ml, 4 eq) jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. L'excès de triméthylsilyldiazométhane est consommé par addition goutte à goutte d'acide acétique jusqu'à décoloration de la solution. Le mélange est alors concentré sous pression réduite à une température d'environ 40° C. Le résidu est additionné d'eau (200 ml) et de dichlorométhane (300 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther de pétrole et séché (4,4 g ; 87 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4,0 (s, 3H), 7,97 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).

Etape 2 : 3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino)-4-nitrobenzoate de méthyle

Un mélange de 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (5,8 g, 1 eq), de *N*-Boc-1,3-diaminopropane (5,75 g, 1,1 eq) et de carbonate de potassium (8,04 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (200 ml) est chauffé au reflux pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (200 ml) et de l'eau (100 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther de pétrole et séché (10,2 g ; 99 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,45 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,22 (m, 1H).

Etape 3 : 4-amino-3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino)benzoate de méthyle

Dans un autoclave sont additionnés le 3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino)-4-nitrobenzoate de méthyle (10,2 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol 3 : 1 (300 ml), et le palladium sur charbon 10 % (1,02 g). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ

20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (7,75 g ; 83 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 323,4 ; m/z = 324,2 (MH<sup>+</sup>)

5 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,45 (s, 9H), 1,85 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,86 (m, 5H), 4,68 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,45 (d, 1H).

Etape 4 : 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxylate de méthyle

10 A une solution de 4-amino-3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino) benzoate de méthyle (7,75 g, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (130 ml) sont successivement additionnés le 3,4,5-triméthoxyphényl isothiocyanate (6,6 g, 1,2 eq) et le diisopropylcarbodiimide (9,1 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est additionné d'eau (100 ml) et de dichlorométhane (200 ml).  
15 Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 8 : 2 à 3 : 7) donne le composé attendu sous forme d'un solide qui est lavé à l'éther (4,4 g ; 36 % rendement).

20 SM/CL : MM calculée = 514,5 ; m/z = 515,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,54 (s, 9H), 2,11 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 4,22 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,12 (m, 1H).

Etape 5 : acide 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxylique  
25

A une solution de 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxylate de méthyle (4,4 g, 1 eq) dans un mélange de tétrahydrofuranne (40 ml) et d'eau (30 ml) est additionné

l'hydroxyde de lithium (2,18 g, 6 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane (150 ml) et d'eau (100 ml). Le mélange est acidifié par addition d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après décantation et  
5 extractions, les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique (3,95 g ; 93 %).

SM/CL : MM calculée = 500,5 ; m/z = 501,3 (MH+)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1,37 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,61 (s,  
10 3H), 3,80 (s, 6H), 4,27 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

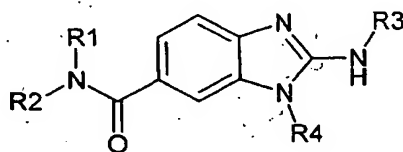
Etape 6 : dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-6-(pipéridin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

A une solution d'acide 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-  
15 triméthoxyphényl) amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxylique (50 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofurane (0,45 ml) et le diméthylformamide (0,05 ml) est additionnée une solution de carbonyldiimidazole (CDI) (18 mg, 1,1 eq) dans le chloroforme (0,2 ml). Le mélange est agité 16 heures à une température voisine de 20° C puis une solution de pipéridine (17 mg, 2 eq) dans le tétrahydrofurane (0,2 ml) est additionnée. Après  
20 18 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est dilué par du dichlorométhane (3 ml) et additionné de résine aminométhylpolystyrène (2 eq), résine TBD-méthyl-polystyrène (2 eq) et résine méthylisothiocyanate-polystyrène (4 eq). Après 6 heures d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dissout dans l'acétate  
25 d'éthyle (0,5 ml) et additionné d'une solution d'acide chlorhydrique (1N dans l'éther diéthylique, 3 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (35 mg, 65 %).

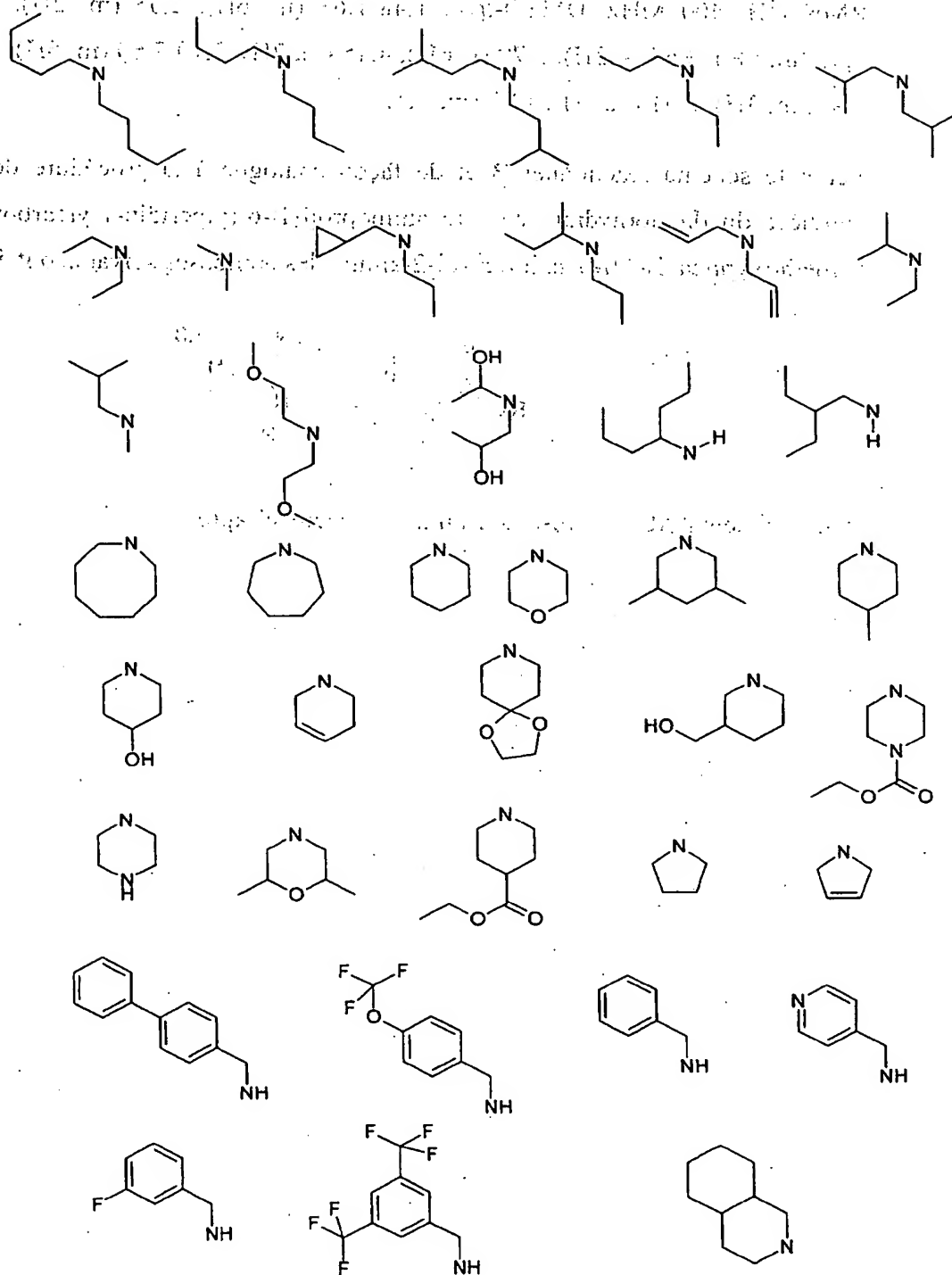
SM/CL : MM calculée = 467,56 ; m/z = 467,9 (MH+)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1,48-1,63 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,45 (m, 2H), 7,10-7,60 (m, 5H), 7,54 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 8,41 (m, 1H), 14,3 (m, 1H).

Selon le schéma réactionnel B et de façon analogue à la procédure décrite pour la  
5 synthèse du dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-6-(piperidin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine, les composés suivants ont été préparés :



dans lesquels  $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$  représente l'un des radicaux ci-après :



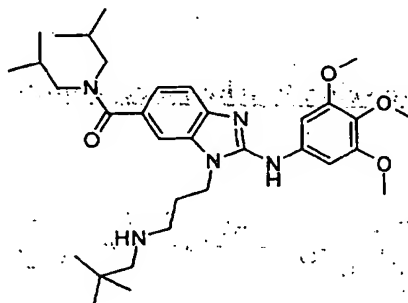
R<sub>3</sub> représente le radical ci-après :



2. 3. 4.

pendant une durée de 0,2 à 5 heures, pour conduire au composé (14). L'amine secondaire (14) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (14').

5 **Exemple C1** : dichlorhydrate de *N,N*-diisobutyl-1-[3-(néopentylamino)propyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



**Etape 1** : 1-(3-aminopropyl)-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

10 Une solution de 3-{6-[(diisobutylamino)carbonyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl}propylcarbamate de *tert*-butyle (350 mg ; préparé selon le schéma A) dans l'acétate d'éthyle (30 ml), refroidie à 0° C, est traversée par un flux de HCl sec jusqu'à ce que la CCM (éluant : acétate d'éthyle 100 %) montre la disparition  
15 totale du produit de départ. Le mélange est alors concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est trituré à l'éther éthylique puis filtré, lavé au dichlorométhane et séché. Le dichlorhydrate obtenu est repris dans du dichlorométhane et de l'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis  
20 concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme de base libre (275 mg ; 94 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 511,6 ; m/z = 512,3 (MH<sup>+</sup>)



RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0,82 (m, 12H), 1,87 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,25 (t, 2H), 7,0 (AB, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (AB, 1H).

5 Etape 2 : dichlorhydrate de *N,N*-diisobutyl-1-[3-(néopentylamino)propyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

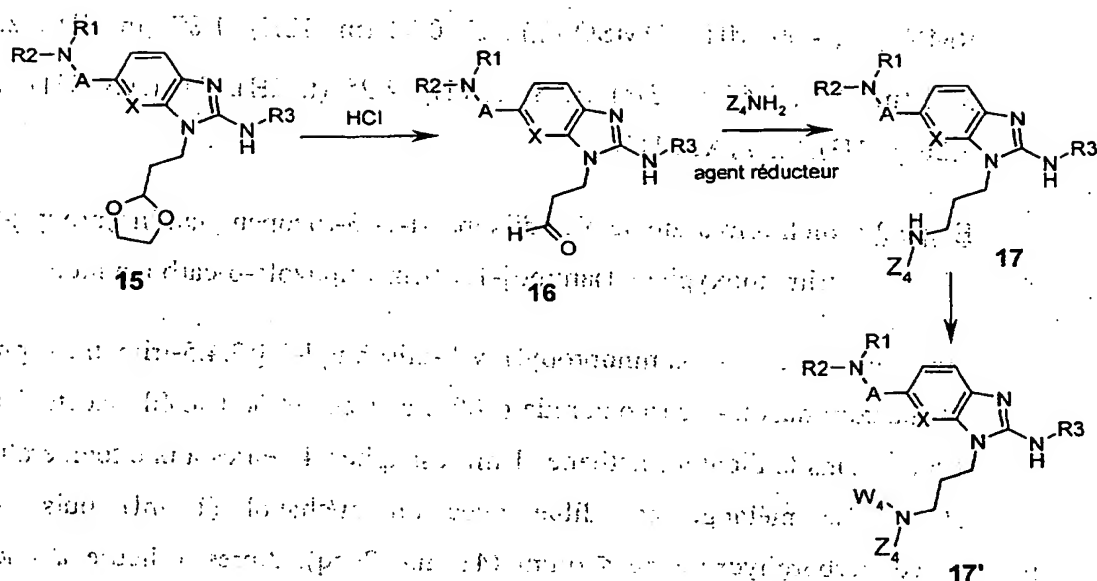
Une solution de 1-(3-aminopropyl)-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide (100 mg, 1 eq) et de triméthylacétaldehyde (25 mg, 1,5 eq) dans le dichlorométhane (1 ml) est agitée 4 heures à une température voisine de 20° C. Le mélange est dilué avec du méthanol (1 ml) puis additionné de  
10 triacétoxyborohydrure de sodium (41 mg, 2 eq). Après 1 heure à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné de dichlorométhane (20 ml) et d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par  
15 chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (83 mg, 65 % rendement).

20 SM/CL : MM calculée = 581,8 ;  $m/z$  = 582,3 (MH $^+$ )

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0,67 (m, 6H), 0,95 (m, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,58 (t, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,22 (AB, 1H), 7,41 (AB, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 11,42 (m, 1H), 13,02 (m, 1H).

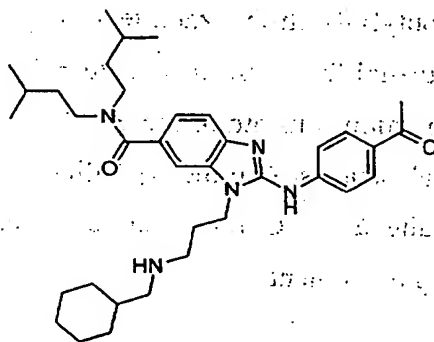
25 Préparation selon le schéma réactionnel C' :

Les composés (14) pour lesquels  $s=3$  peuvent également être préparés selon le schéma C' suivant :



Comme décrit dans le schéma C', le dérivé (15) préparé selon le schéma réactionnel A peut être traité soit par un acide organique tel que le tosylate de pyridinium ou l'acide paratoluènesulfonique dans un solvant aprotique tel que l'acétone en présence d'eau, à une température de 20-70° C pendant 2 à 12 heures, soit par un acide inorganique tel que le chlorure d'hydrogène aqueux dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofur à une température de 0-20° C pendant 6 à 18 heures pour conduire au composé (16). L'aldéhyde (16) peut ensuite être traité par une amine dans un solvant protique ou aprotique tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofur ou le méthanol pendant 1 à 18 heures à une température de 20° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20-50° C pendant une durée de 0,2 à 6 heures, pour conduire au composé (17). L'amine secondaire (17) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (17').

**Exemple C1'**: dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-{3-[cyclohexylmethyl amino]propyl}-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



5 **Etape 1**: 3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino}-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide

Un mélange de 3-fluoro-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide préparé selon l'exemple A1 (1,86 g, 1 eq), de 2-(2-aminoéthyl)-1,3-dioxolane (0,8 g, 1,2 eq) et de carbonate de potassium (1,58 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (150 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite à 40°C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (150 ml) et de l'eau (60 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40°C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 8:2 à 7:3) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune orangée (2,4 g ; 98 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 421,5 ; m/z = 422,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,68 (d, 6H), 0,92 (d, 6H), 1,31-1,50 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,37-3,48 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (t, 1H).

Etape 2: 4-amino-3-[[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)benzamide

Dans un autoclave sont additionnés le 3-[[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (2,4 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol 2 : 1 (100 ml), et le palladium sur charbon 10 % (240 mg). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (2,02 g ; 89 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 391,5 ; m/z = 392,2 (MH+)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,80 (m, 12H), 1,40 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,93 (t, 1H), 6.36-6,52 (m, 1H).

Etape 3: 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

A une solution de 4-amino-3-[[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)benzamide (2 g, 1<sup>o</sup> eq) dans le tétrahydrofuranne (50 ml) sont successivement additionnés le 4-acétylphényl isothiocyanate (1,1 g, 1,2 eq) et le diisopropylcarbodiimide (1,95 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est additionné d'eau (100 ml) et de dichlorométhane (200 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 4 : 6) donne le composé attendu sous forme d'une mousse blanche (1,8 g ; 66 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 534,7 ; m/z = 535,3 (MH+)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,80 (m, 12H), 1,44 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,30 (t, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,05 (AB, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (AB, 1H), 7,96 (s, 4H), 9,37 (s, 1H).

**Etape 4 :** 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-oxopropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

5

Une solution de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide (900 mg) dans un mélange de tétrahydrofurane (30 ml) et d'acide chlorhydrique aqueux (3N, 40 ml) est agitée 18 heures à une température voisine de 20° C puis concentrée sous pression réduite à 40° C. La phase aqueuse restante est additionnée de dichlorométhane (100 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une mousse beige (820 mg, 99 % rendement).

10

SM/CL : MM calculée = 490,6 ;  $m/z$  = 491,3 (MH $^+$ )

15 RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,68-0,99 (m, 12H), 1,35 (m, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,10-3,49 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 7,27 (AB, 1H), 7,39 (AB, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (AB, 1H), 8,15 (AB, 1H).

**Etape 5 :** dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-{3-[(cyclohexylméthyl)amino]propyl}-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

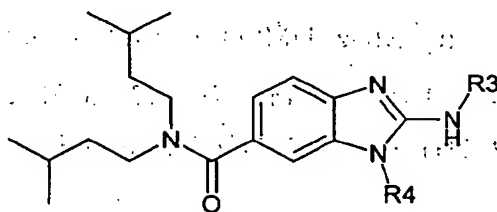
20 Une solution de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-oxopropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide (100 mg, 1 eq) et d'aminométhylcyclohexane (46 mg, 2 eq) est agitée 4 heures à une température voisine de 20° C. Le mélange est dilué avec du méthanol (1 ml) puis additionné de triacétoxyborohydrure de sodium (86 mg, 2 eq) et de quelques gouttes d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après 1 heure à une  
25 température voisine de 20° C, le mélange est additionné de dichlorométhane (20 ml) et d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à

dichlorométhane/méthanol 9:1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (83 mg, 62 % rendement).

5 SM/CL : MM calculée = 587,8 ;  $m/z$  = 588,3 (MH+).

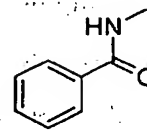
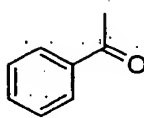
RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0,68-0,99 (m, 14H), 1,19 (m, 3H), 1,29-1,82 (m, 12H), 2,59 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,64 (t, 2H), 7,24 (AB, 1H), 7,47 (AB, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,89 (m, 2H), 11,42 (m, 1H).

10 Selon le schéma réactionnel C ou C' et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de *N,N*-diisobutyl-1-[3-(néopentylamino)propyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide ou du dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-{3-[(cyclohexylméthyl) amino]propyl}-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide, les composés suivants ont été préparés :

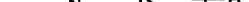


15

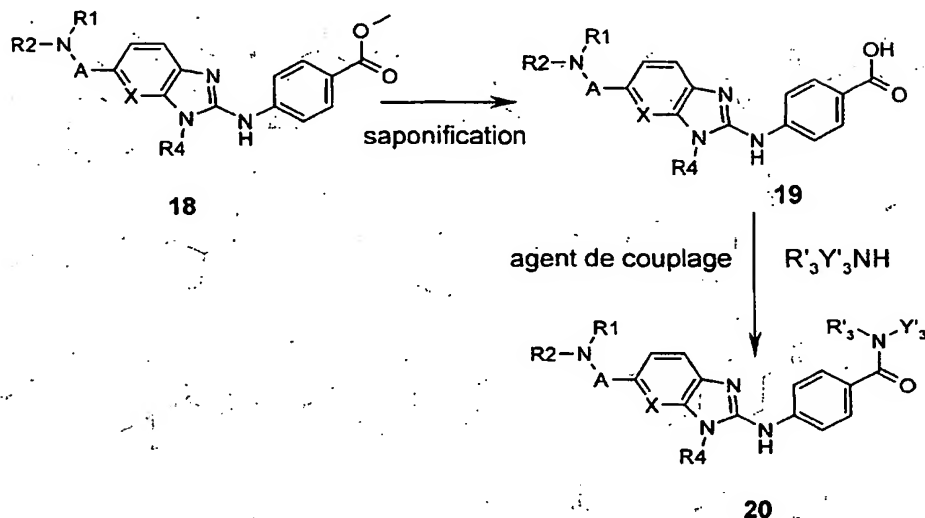
dans lesquels  $R_3$  représente l'un des radicaux ci-après :



et  $R_4$  représente l'un des radicaux ci-après :

 1 ou plusieurs substitutions choisies parmi : H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, Me, Et, tBu, iPr, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OMe, OEt

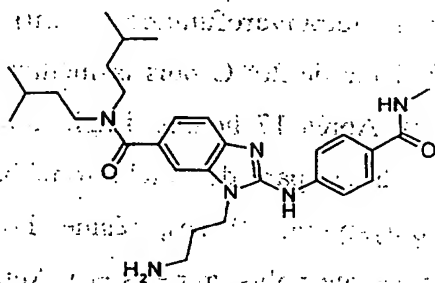
1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :  
H, F, Cl, Br, I, NO2, Me, Et, tBu, iPr, CF3, OCF3, OMe, OEt

**D. Préparation selon le schéma réactionnel D :**

Comme décrit dans le schéma D, le dérivé (18) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le tétrahydrofurane à une température de 20 à 70° C pendant 3 à 17 heures. L'acide carboxylique résultant (19) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofurane ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire au composé (20).



**Exemple D1 :** dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl]phényl} amino)-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



**5 Etape 1 :** acide 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino] propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoïque

Au 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle préparé selon le schéma réactionnel A, exemple A1, (405 mg, 1 eq) dans un mélange de tétrahydrofurane (4 ml) et d'eau (3 ml) est additionné l'hydroxyde de lithium (141 mg, 5 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane (50 ml) et d'eau (20 ml). Le mélange est acidifié par addition d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans de l'éther éthylique pour donner le composé attendu (309 mg ; 79 %).

SM/CL : MM calculée = 593,8 ; m/z = 594,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 0,77 (m, 12H), 1,22-1,55 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 6,95- 7,90 (m, 8H), 9,24 (s, 1H).

**Etape 2 :** dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl]phényl} amino)-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

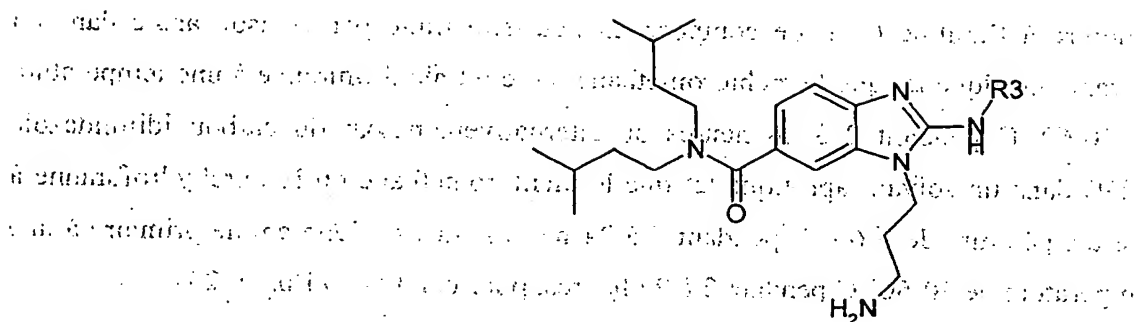
A l'acide 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)

amino]propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoïque (50 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofurane anhydre (1 ml) sont successivement additionnées une solution de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) (18 mg, 1,1 eq) dans le chloroforme (1 ml) et une solution de 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (13 mg, 1,1 eq) dans le tétrahydrofurane (1 ml). Le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20° C puis la méthylamine est additionnée (2M dans le THF ; 0,86 ml, 2 eq). Après 17 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est dilué par du dichlorométhane (3 ml) et additionné de résine aminométhylpolystyrène (2 eq), résine TBD-méthyl polystyrène (2 eq) et résine méthylisothiocyanate-polystyrène (4 eq). Après 6 heures d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dissous dans du dichlorométhane (3 ml) et lavé avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est dissous dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml) et additionné d'une solution d'acide chlorhydrique (4N dans le dioxanne, 2 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (29 mg ; 60 % rendement).

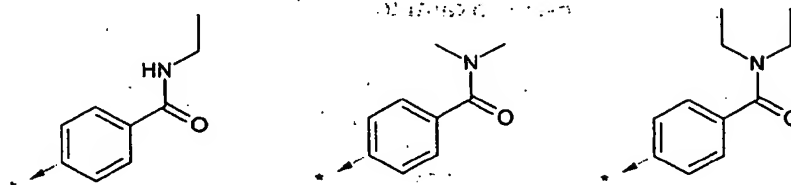
SM/CL : MM calculée = 506,7 ; m/z = 507,2 (MH<sup>+</sup>)

20 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 0,78 (m, 12H), 1,46 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 2,77 (d, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,97 (m, 2H), 8,28 (m, 2H), 9,49 (m, 1H).

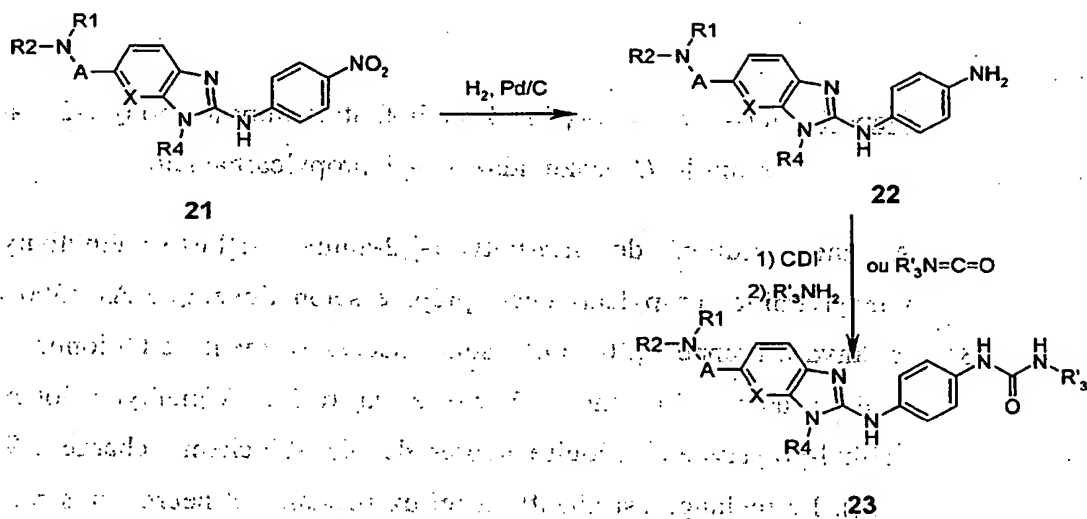
Selon le schéma réactionnel D et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl]phényl}amino)-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide, les  
25 composés suivants ont été préparés



dans lesquels R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



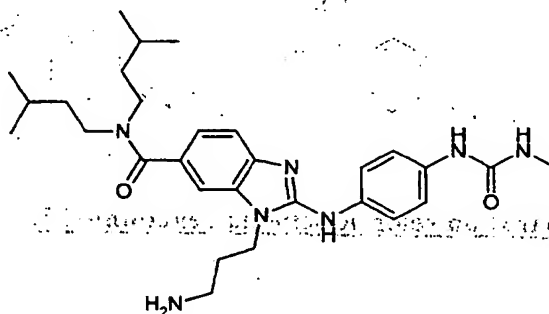
### E. Préparation selon le schéma réactionnel E :



Comme décrit dans le schéma E, le dérivé (21) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être réduit par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide, à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures, pour

conduire à l'aniline (22). Le composé 23 peut-être traité par un isocyanate dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane à une température de 20-60° C pendant 2 à 24 heures ou alternativement par du carbonyldiimidazole (CDI) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane à une température de 0-60° C pendant 6 à 24 heures, suivie d'une amine primaire à une température de 20-60° C pendant 2 à 24 heures, pour conduire à l'urée (23).

**Exemple E1 :** 1-(3-aminopropyl)-2-[(4-[(méthylamino)carbonyl]amino} phényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



10

**Etape 1 :** *tert*-butyl 3-{6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-2-[(4-nitrophényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl}propylcarbamate

A une solution de *tert*-butyl-3-[(2-amino-5-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]phényl)amino] propylcarbamate préparé selon l'exemple A1 (500 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofurane (30 ml) sont successivement additionnés le 4-nitrophényl isothiocyanate (305 mg, 1,5 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 1,75 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 7 : 3 à 2 : 8) donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (584 mg ; 88 % rendement).

20

SM/CL : MM calculée = 594,7 ; m/z = 595,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,64-0,95 (m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,65 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,15-3,39 (m, 4H), 4,32 (t, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,11 (AB, 2H), 8,26 (AB, 2H), 9,71 (s, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 3-(2-[(4-aminophényl)amino]-6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl)propylcarbamate

Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 3-{6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-2-[(4-nitrophényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl} propylcarbamate (580 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle / méthanol 3:1 (40 ml); et le palladium sur charbon 10 % (58 mg). Après 15 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une mousse (480 mg ; 87 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 564,7 ;  $m/z$  = 565,3 (MH<sup>+</sup>)

15 RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,86 (m, 12H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,58 (m, 6H), 1,79 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,15-3,39 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,56 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,21 (AB, 2H), 7,40 (AB, 2H), 8,45 (s, 1H).

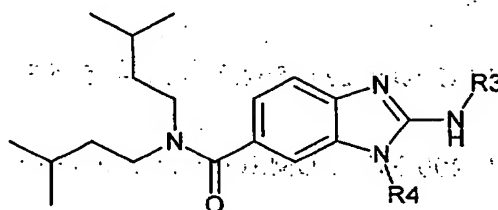
Etape 3 : dichlorhydrate de *tert*-butyl 3-{6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-2-[(4-[[[(méthylamino)carbonyl]amino]phényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl} propyl carbamate

20 A une solution de *tert*-butyl 3-(2-[(4-aminophényl)amino]-6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl)propylcarbamate (50 mg, 1 eq) dans le dichlorométhane (2 ml) est additionnée une solution de carbonyldiimidazole (CDI) (29 mg, 2 eq) dans le dichlorométhane (2 ml). Le mélange est agité 18 heures à une température voisine de 20° C puis la méthylamine est additionnée (2M dans le THF, 0,440 ml, 10 eq). Le mélange est agité 4 heures à une température voisine de 20° C puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (7 ml) et une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (3 ml). Après décantation et extractions les phases organiques réunies sont

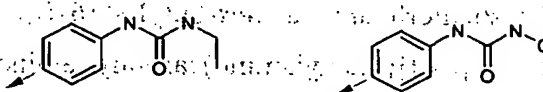
lavées avec de la saumure puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 1:1 à 1:9) donne un composé sous forme de mousse qui est dissous dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml). Une solution d'acide chlorhydrique (2N dans l'éther diéthylique, 2 ml) est additionnée et le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20° C puis le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (28 mg, 55 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 521,7 ; m/z = 522,3 (MH<sup>+</sup>)

Selon le schéma réactionnel E et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de *tert*-butyl 3-{6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl]-2-[(4-[(méthylamino)carbonyl]amino)phényl]amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl} propyl carbamate, les composés suivants ont été préparés :

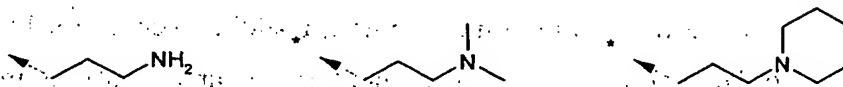


dans lesquels R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



15

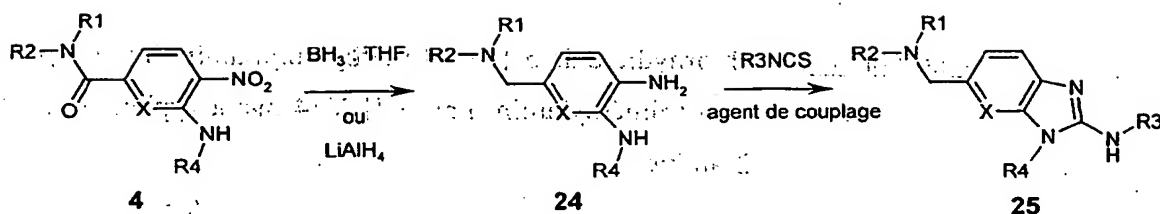
et R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



# **F: Préparation selon le schéma réactionnel F :**

Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente -CH<sub>2</sub>-, peuvent être préparés selon les schémas F et F' suivants :

20

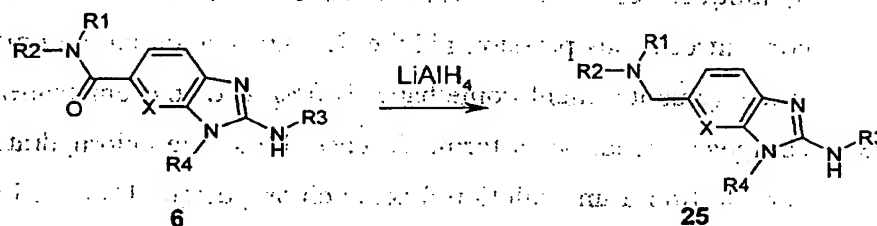


Comme décrit dans le schéma F, le dérivé (4) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être réduit en composé (24) à l'aide de borane ou d'hydrure de lithium aluminium

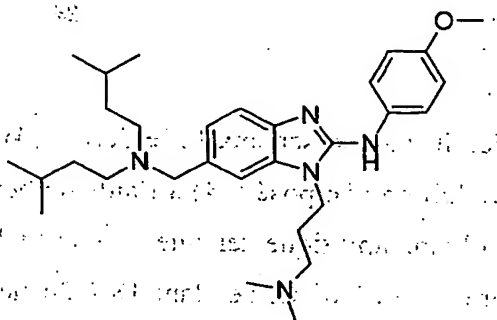
- 5 dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique à une température de 0 à 70° C, pendant 18 à 24 heures. La dianiline (24) peut être ensuite traitée par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70°C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (25).

#### Préparation selon le schéma réactionnel F' :

Les composés (25) peuvent également être préparés selon le schéma F' suivant :



- 15 Comme décrit dans le schéma F', l'amide (6) préparée selon les schémas réactionnels A ou B, peut être réduite en amine correspondante (25) à l'aide de borane ou d'hydrure de lithium aluminium dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique à une température de 0 à 70° C, pendant 1 à 6 heures.

**Exemple F'1** chlorhydrate de 6-[[bis(3-méthylbutyl)amino]méthyl]-1-[3-(diméthylamino) propyl]-*N*-(4-méthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

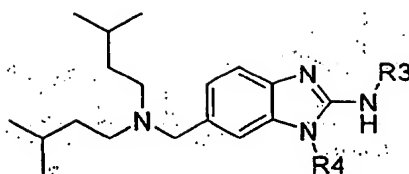
5 A une solution refroidie à 0° C de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-2-[(4-méthoxyphényl)amino]-*N,N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide préparé selon le schéma réactionnel A (80 mg; 1 eq) dans le tétrahydrofurane anhydre (2 ml), est additionnée goutte à goutte une solution d'hydrure de lithium aluminium (0,785 ml ; 1 M dans le THF). Le mélange est ramené à une température de 20° C puis  
 10 chauffé à 60° C pendant 3 heures. Après refroidissement à 0° C, le milieu réactionnel est hydrolysé. Après addition d'acétate d'éthyle, décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le  
 15 composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther diéthylique (61 mg ; 55 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 493,7 ; m/z = 494,4 (MH<sup>+</sup>)

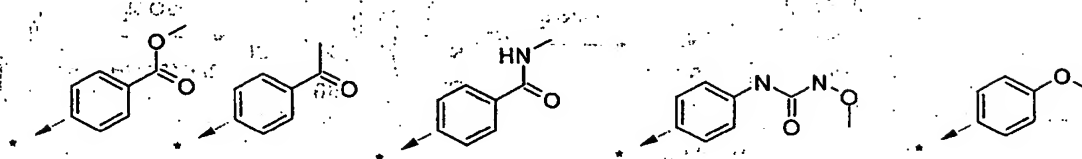
RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0, 83 (m, 12H), 1,50-1,72 (m, 6H), 2,29 (m, 2H),  
 20 2,78 (m, 6H), 2,99 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,41 (m, 4H), 6,90-8,50 (m, 7H), 10,5 (m, 1H), 10,85 (m, 1H), 12,9 (m, 1H).

Les composés suivants ont été préparés selon les schémas réactionnels F ou F' :

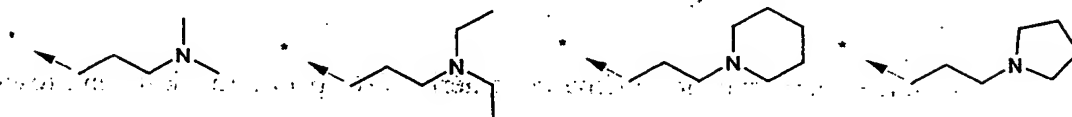




dans lesquels  $R_3$  représente l'un des radicaux ci-après :

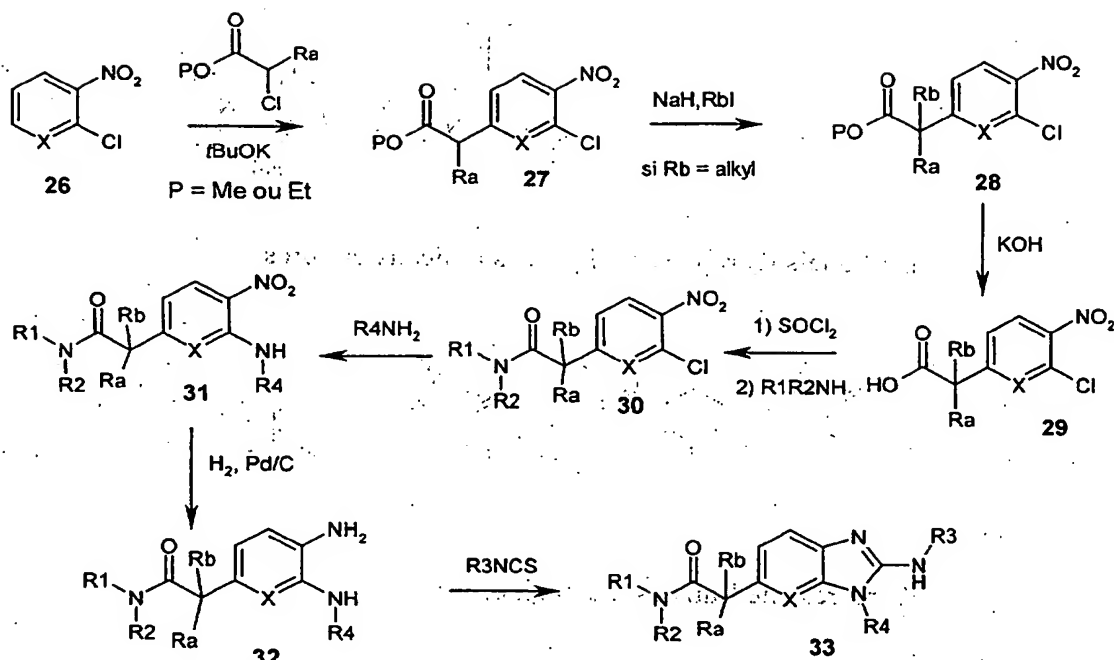


et  $R_4$  représente l'un des radicaux ci-après :



#### **G. Préparation selon le schéma réactionnel G :**

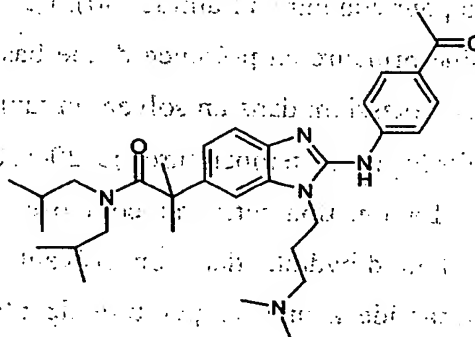
Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente  $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$  peuvent être préparés selon le schéma G suivant :



Comme décrit dans le schéma G, le dérivé (26) peut être alkylé en présence d'une base forte telle que le *tert*-butylate de potassium, par un dérivé α-chloroester, dans un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide à une température de 0-20° C pendant 0,5-2 heures, pour conduire au composé (27). Le dérivé (27) peut-être éventuellement alkylé en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium et d'un agent alkylant tel qu'un iodure d'alkyle dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide à une température de 0-20° C pendant 1-4 heures, pour conduire au composé (28). L'ester (28) peut-être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium ou potassium dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le méthanol à une température de 20-80° C pendant 1-6 heures. L'acide carboxylique résultant (29) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofurane ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures. Alternativement l'acide (29) peut-être traité avec du chlorure de thionyle ou d'oxalyle dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou toluène à une température de 40-60° C pendant 2-16 heures puis le chlorure d'acide ainsi obtenu peut

réagir avec une amine primaire ou secondaire, en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou tétrahydrofurane à une température de 0-20° C pendant 0,5-4 heures pour conduire à l'amide (30). Le traitement du dérivé fluoré ou chloré (30) par une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que du carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-100° C pendant 2 à 48 heures conduit au dérivé (31). La fonction nitro du composé (31) est réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (32). Le dérivé (32) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (33). Alternativement, le dérivé (32) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle ou de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (33). Le composé (6) peut être isolé soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et / ou d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

**Exemple G1 :** dichlorhydrate de 2-{2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl}-*N,N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide



**Etape 1 :** 2-(3-chloro-4-nitrophényl)propanoate d'éthyle

5 A. une solution de DMF (80 ml) refroidie à 0° C, est additionné le *tert*-butylate de potassium (11,22 g, 2 eq). Une solution de 1-chloro-2-nitrobenzene (7,87 g, 1 eq) et de 2-chloropropanoate d'éthyle (7 ml, 1,1 eq) est additionnée goutte à goutte en 45 min au mélange en maintenant la température réactionnelle inférieure à 5° C. A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue 2 heures à 0° C puis le mélange est hydrolysé à  
10 cette température par une solution d'acide chlorhydrique 1N et additionné d'acétate d'éthyle. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / dichlorométhane 8 : 2 à 6 : 4) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune  
15 (8,28 g ; 64 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,14 (t, 3H), 1,42 (d, 3H), 3,99 (q, 1H), 4,08 (m, 2H), 7,52 (AB, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,05 (AB, 1H).

**Etape 2 :** 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoate d'éthyle

A une suspension d'hydruide de sodium (60 % dans l'huile, 2,4 g, 1,1 eq) dans le DMF  
20 (15 ml), refroidie à 0° C, est additionnée goutte à goutte une solution de 2-(3-chloro-4-nitrophényl)propanoate d'éthyle (14,1 g). Après 1 heure d'agitation à cette température, une solution d'iodure de méthyle (3,72 ml, 1,1 eq) dans le DMF (40 ml)

est additionnée goutte à goutte au mélange. L'agitation est poursuivie 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 0° C puis additionné d'acétate d'éthyle, d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium goutte à goutte, puis d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite pour donner le composé attendu sous forme d'une huile qui cristallise. Les cristaux sont lavés à l'heptane et séchés (13,8g, 94 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,12 (t, 3H), 1,54 (s, 6H), 4,09 (q, 1H), 7,50 (AB, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,04 (AB, 1H).

#### 10 Etape 3 : acide 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoïque

A une solution de 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoate d'éthyle (1 g) dans le méthanol (20 ml) est additionnée à une température voisine de 20° C, une solution d'hydroxyde de potassium 2N (18 ml). Le mélange est ensuite chauffé à 80° C pendant 1,5 heures puis refroidi à température ambiante. Le méthanol est évaporé par concentration du mélange sous pression réduite. La phase aqueuse restante est lavée au dichlorométhane puis refroidie à 0° C et acidifiée par de l'acide acétique. Après addition de dichlorométhane, décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite pour donner le composé attendu sous forme d'une huile qui cristallise (852 mg, 95 % rendement).

20

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,52 (s, 6H), 7,53 (AB, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,04 (AB, 1H), 12,72 (s, 1H).

#### Etape 4 : 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-*N,N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

A une solution d'acide 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoïque (500 mg) dans le dichlorométhane (1 ml) est additionné le chlorure de thionyle (0,54 ml, 4 eq). Le mélange est chauffé au reflux pendant 16 heures puis refroidi à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite à 40° C (co-évaporation avec du toluène). A une solution du chlorure d'acide ainsi obtenu dans le dichlorométhane (1 ml), refroidie à 0° C, sont successivement additionnées la diisopropyléthylamine (0,42 ml,

25

1,2 eq) et la diisobutylamine (0,36 ml, 1 eq). A la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie 3 heures à température ambiante puis le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est dissous dans l'éther éthylique et la phase organique est lavée successivement avec de la soude 1N, une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, de la saumure puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 8 : 2 à 7 : 3) donne le composé attendu sous forme d'une huile qui cristallise (0,585g ; 82 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 354,9 ; m/z = 355,2 (MH<sup>+</sup>)

10 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,58 (d, 6H), 0,90 (d, 6H), 1,58 (m, 6H), 1,74 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,65 (d, 2H), 3,27 (d, 2H), 7,30 (AB, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,91 (AB, 1H).

Etape 5 : 2-(3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-4-nitrophényl)-N,N-diisobutyl-2-méthylpropanamide

Un mélange de 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-N,N-diisobutyl-2-méthylpropanamide (78 mg, 1 eq), de 3-diméthylaminopropylamine (45 mg, 2 eq) et de carbonate de potassium (62 mg, 2 eq) dans le DMF (2 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle (20 ml) et de l'eau (8 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 8 : 2 ) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (44 mg ; 48 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 420,6 ; m/z = 421,3 (MH<sup>+</sup>)

25 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,60 (d, 6H), 0,90 (d, 6H), 1,57 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,45 (t, 1H), 2,75 (d, 2H), 3,26 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,49 (m, 1H).

Etape 6 : 2-(4-amino-3-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}phényl)-*N,N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

Dans un autoclave sont additionnés le 2-(3-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-4-nitrophényl)-*N,N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide (44 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2:1 (3 ml), et le palladium sur charbon 10 % (5 mg). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (39 mg ; 95 % rendement).

10 SM/CL : MM calculée = 390,6 ; m/z = 391,3 (MH+)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,49 (m, 6H), 0,81 (m, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,39 (t, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,30 (AB, 1H), 6,48 (AB, 1H).

Etape 7 : dichlorhydrate de 2-{2-[(4-acétylphényl)amino]-

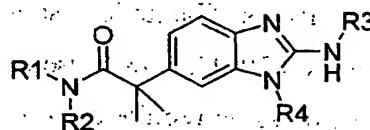
15 1-[3-(diméthylamino)propyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl}-*N,N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

A une solution de 2-(4-amino-3-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}phényl)-*N,N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide (39 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofurane (2 ml) sont successivement additionnés le 4-acétylphényl isothiocyanate (14 mg, 1,2 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 210 mg, 4 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 17 heures puis refroidi à température ambiante et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9:1) donne le composé attendu sous forme de base (409 mg ; 60 % rendement). Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (51 mg, 85 % rendement).

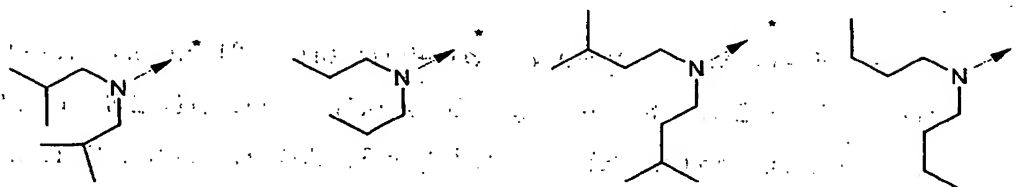
SM/CL : MM calculée = 533,7 ; m/z = 534,4 (MH+)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,40 (m, 6H), 0,82 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,64 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,75 (m, 8H), 3,15 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,10 (AB, 1H), 7,41 (AB, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 10,79 (m, 1H), 11,4 (m, 1H).

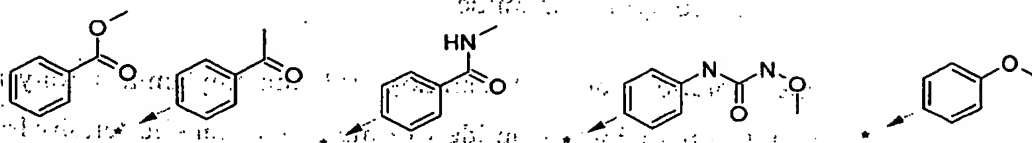
5 Selon le schéma réactionnel G, les composés suivants ont été préparés :



dans lesquels  $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$  représente l'un des radicaux ci-après :

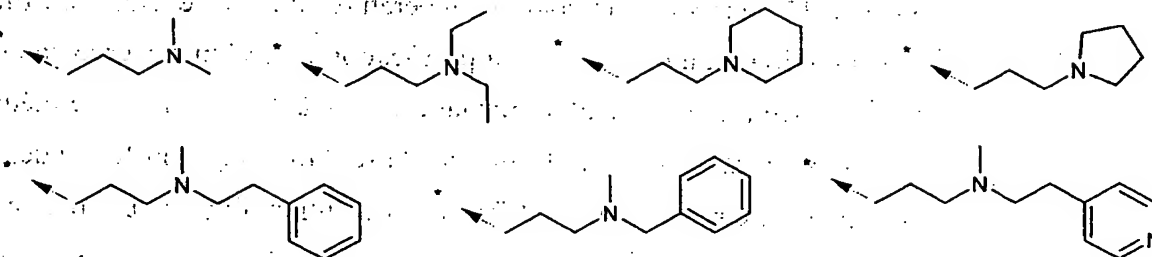


$\text{R}_3$  représente l'un des radicaux ci-après :



10

et  $\text{R}_4$  représente l'un des radicaux ci-après :





Les composés I de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention possèdent une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4.

5 Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les états inflammatoires, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur, mais également les troubles mentaux (l'anxiété, la 10 dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les mélanomes). On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

La présente demande a également pour objet, des compositions pharmaceutiques 15 contenant, à titre de principe actif, au moins un produit de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables dudit produit de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

La présente demande a également pour objet l'utilisation des composés selon la 20 présente invention, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité, la cachexie et l'anorexie, des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression, de la douleur, des désordres de l'activité sexuelle tels que les troubles de l'érection.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des 25 poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs  
5 mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la  
10 signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

#### **Partie expérimentale :**

Les composés selon l'invention obtenus selon les procédures des exemples A, B, C, C', D, E, F, F' et G précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

15 Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention ( $t_r$ ) et leur pic moléculaire déterminé par spectrométrie de masse ( $MH^+$ ).

Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Un calibrage est effectué mensuellement entre  
20 les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de rubidium en solution dans un mélange isopropanol/eau (1/1 Vol.).

Pour la chromatographie liquide, un système Waters incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire Waters 600, un injecteur plaque Gilson 233 et un détecteur UV Waters PAD 996, est utilisé.

25 Les conditions d'élution employées sont les suivantes :

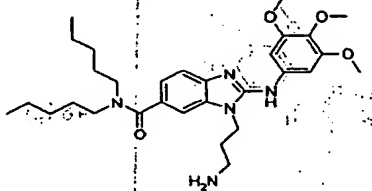
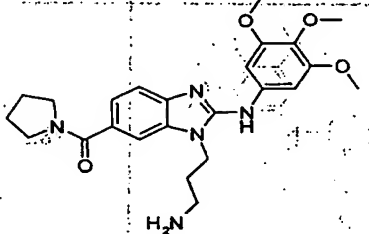
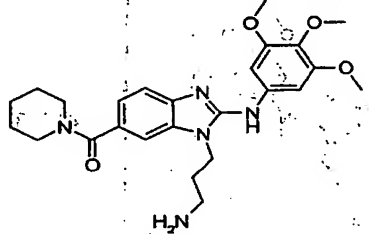
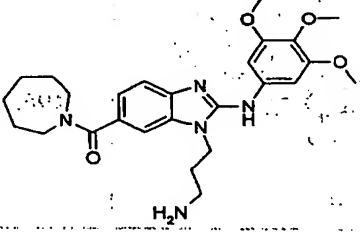
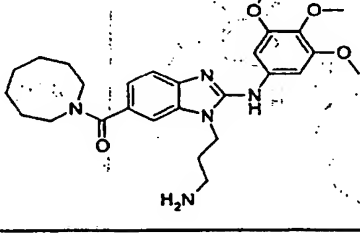
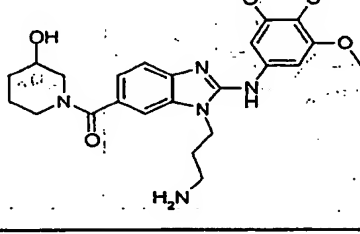
Eluant : A eau + 0.04 % acide trifluoroacétique ; B acétonitrile

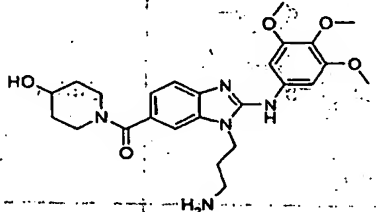
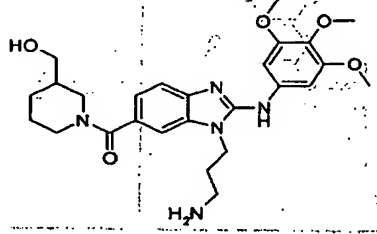
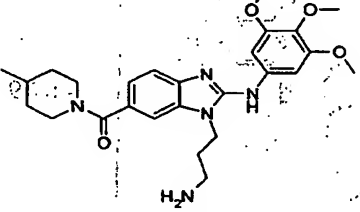
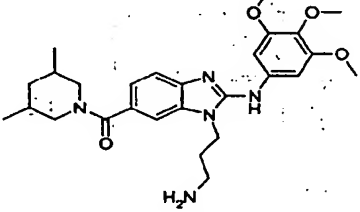
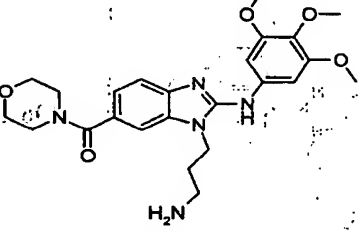
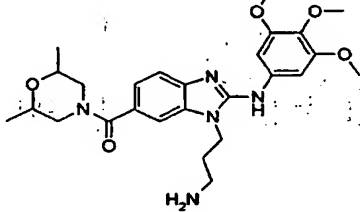
| T (min) | A% | B% |
|---------|----|----|
| 1       | 95 | 5  |
| 8,5     | 5  | 95 |
| 10,5    | 5  | 95 |
| 10,6    | 95 | 5  |
| 14,9    | 95 | 5  |
| 15,0    | 95 | 5  |

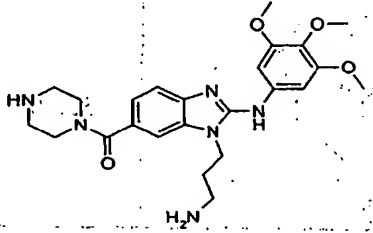
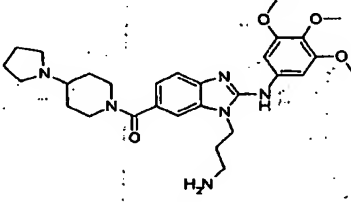
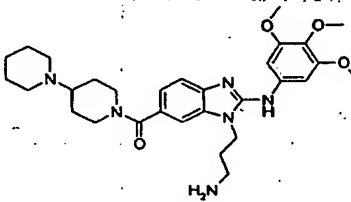
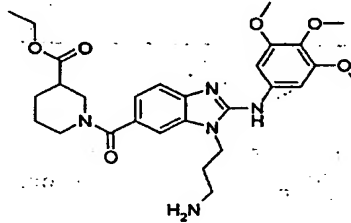
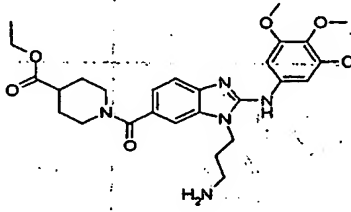
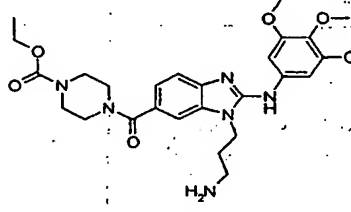
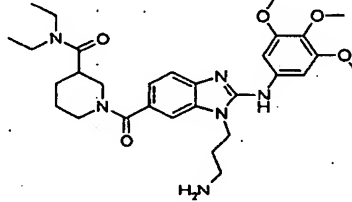
Débit : 1 ml/min ; Injection : 10  $\mu$ l ; Colonne : Uptisphere ODS-3  $\mu$ m 75\*4,6 mm i.d.

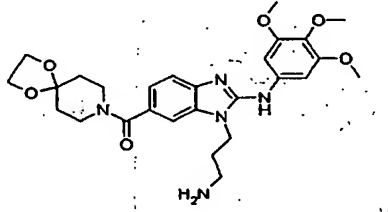
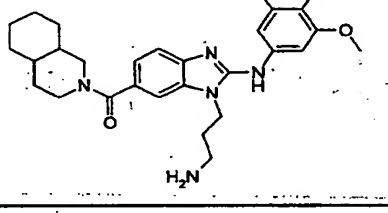
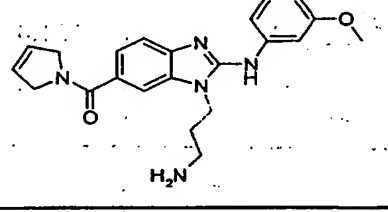
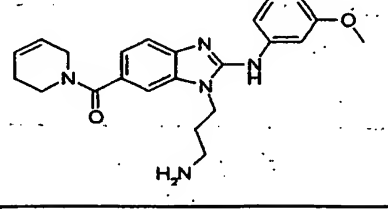
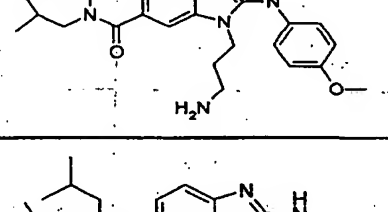
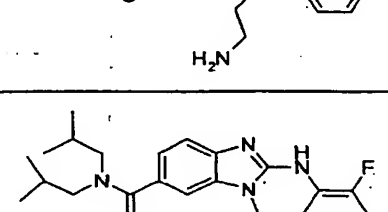
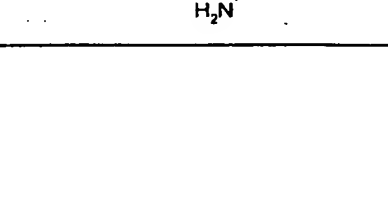
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 1        |                         | 512,3              | 7,8      |
| 2        |                         | 582,3              | 8,0      |
| 3        |                         | 490,5              | 7,5      |
| 4        |                         | 491,4              | 6,9      |
| 5        |                         | 508,4              | 7,6      |
| 6        |                         | 574,4              | 8,0      |
| 7        |                         | 566,4              | 8,1      |
| 8        |                         | 626,4              | 8,2      |

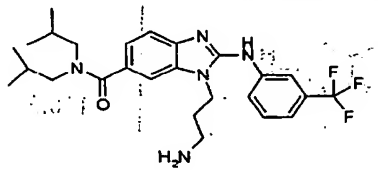
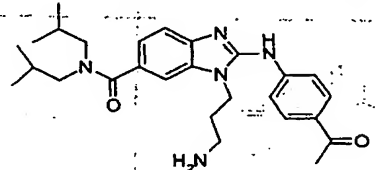
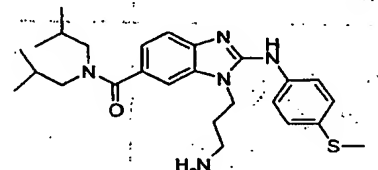
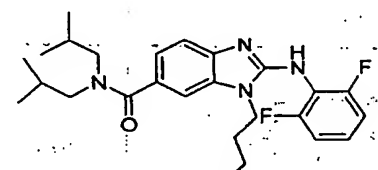
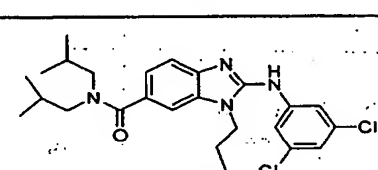
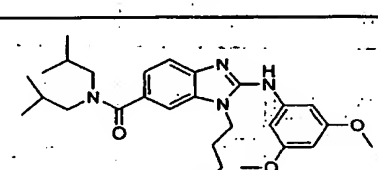
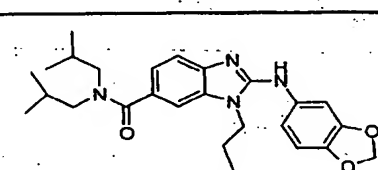
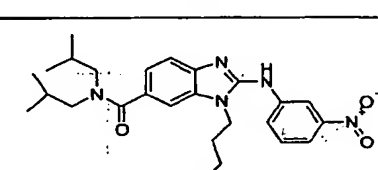
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr. (min) |
|----------|---|--------------------|-----------|
| 9        |    | 540,3              | 8,2       |
| 10       |    | 454,3              | 7,2       |
| 11       |    | 467,9              | 7,3       |
| 12       |  | 482,3              | 7,4       |
| 13       |  | 496,1              | 7,5       |
| 14       |  | 484,5              | 7,0       |

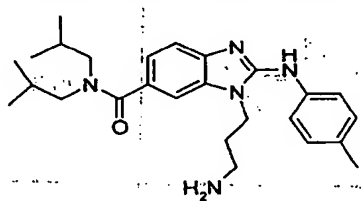
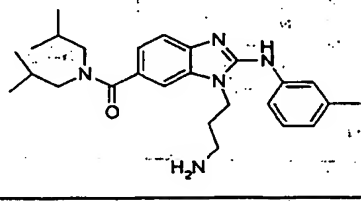
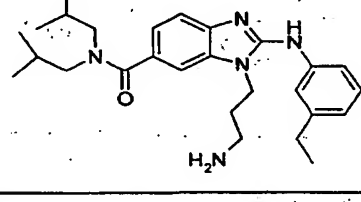
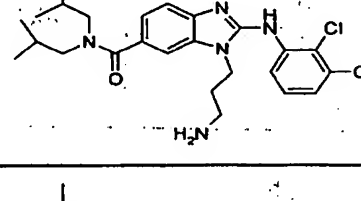
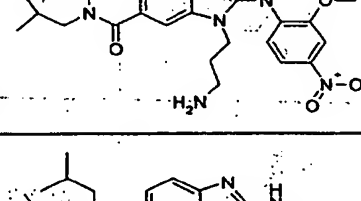
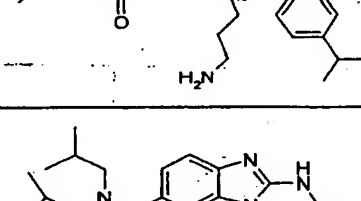
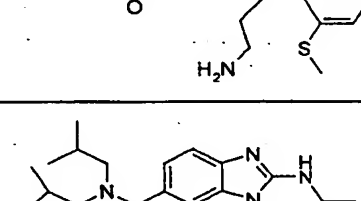
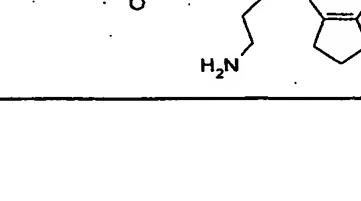
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 15       |    | 484,3              | 7,0      |
| 16       |    | 498,3              | 7,1      |
| 17       |    | 482,3              | 7,5      |
| 18       |  | 496,2              | 7,6      |
| 19       |  | 470,2              | 7,0      |
| 20       |  | 498,3              | 7,2      |

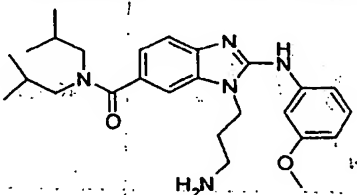
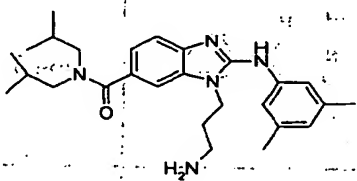
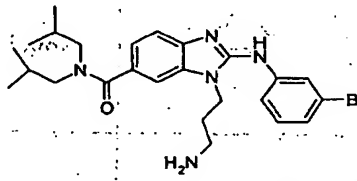
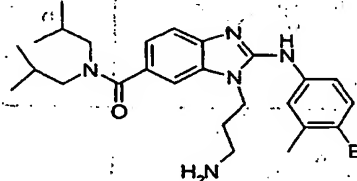
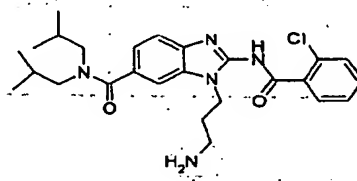
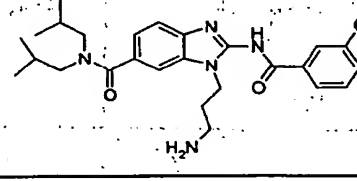
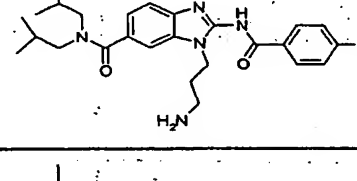
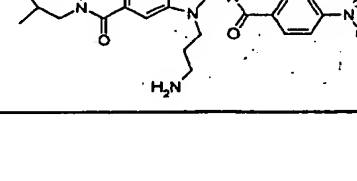
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 21       |    | 469,1              | 6,2      |
| 22       |    | 537,1              | 6,8      |
| 23       |    | 551,0              | 6,9      |
| 24       |   | 540,2              | 7,4      |
| 25       |  | 540,0              | 7,4      |
| 26       |  | 541,0              | 7,3      |
| 27       |  | 566,9              | 7,3      |

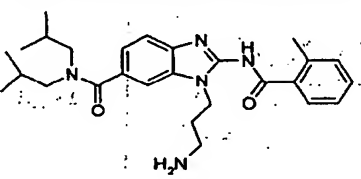
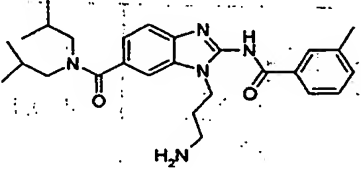
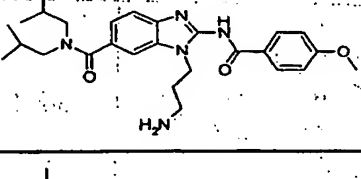
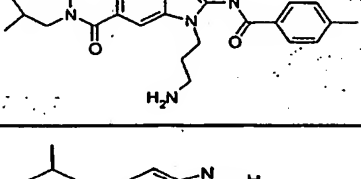
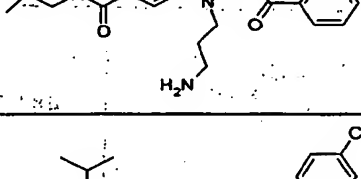
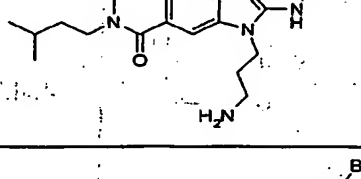
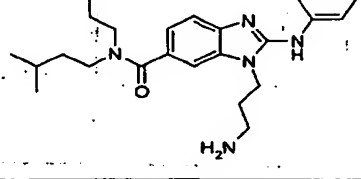
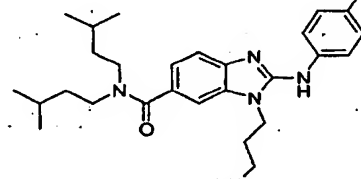
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr. (min) |
|----------|---|--------------------|-----------|
| 28       |    | 526,0              | 7,2       |
| 29       |    | 522,3              | 7,7       |
| 30       |    | 452,2              | 7,2       |
| 31       |  | 466,1              | 7,3       |
| 32       |  | 452,3              | 7,8       |
| 33       |  | 422,3              | 7,7       |
| 34       |  | 440,3              | 7,8       |

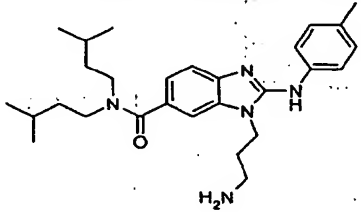
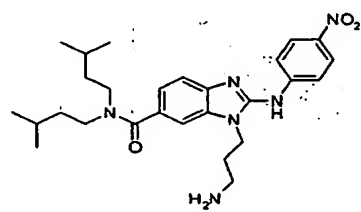
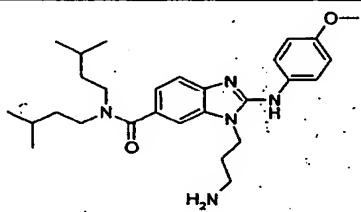
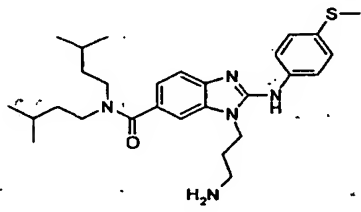
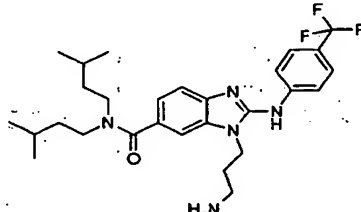
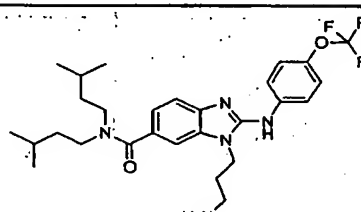
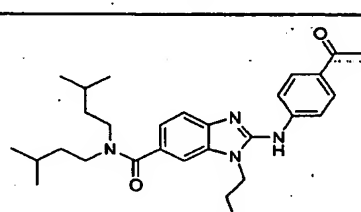


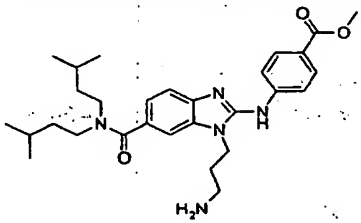
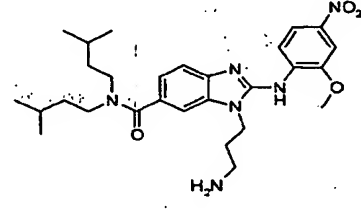
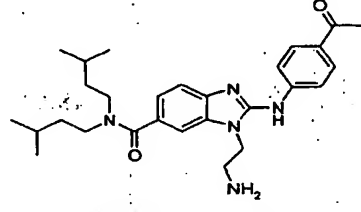
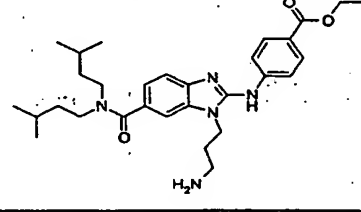
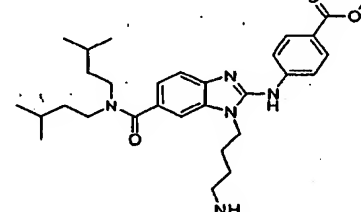
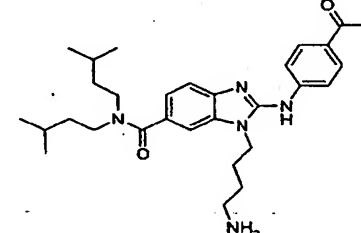
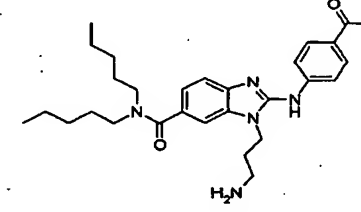
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 35       |    | 490,3              | 8,3      |
| 36       |    | 464,3              | 8,0      |
| 37       |    | 468,3              | 7,9      |
| 38       |   | 458,3              | 8,0      |
| 39       |  | 490,3              | 8,9      |
| 40       |  | 482,3              | 7,9      |
| 41       |  | 466,3              | 7,8      |
| 42       |  | 467,3              | 8,3      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 43       |    | 436,3              | 7,8      |
| 44       |    | 436,3              | 7,8      |
| 45       |    | 450,3              | 8,0      |
| 46       |   | 490,3              | 8,2      |
| 47       |  | 497,3              | 8,5      |
| 48       |  | 464,3              | 8,1      |
| 49       |  | 468,3              | 8,0      |
| 50       |  | 462,4              | 8,0      |

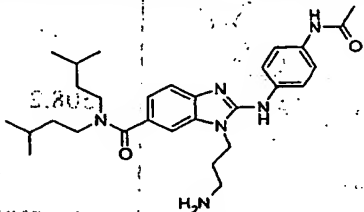
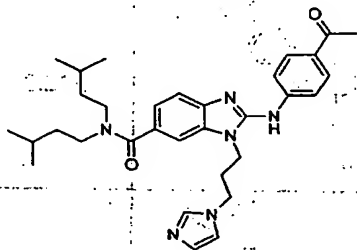
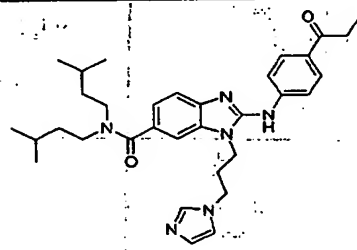
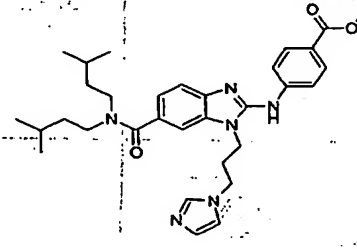
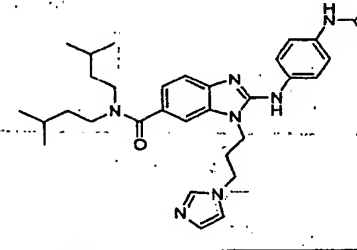
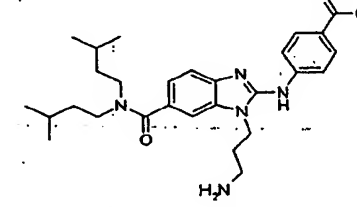
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 51       |    | 452,4              | 7,8      |
| 52       |    | 450,4              | 8,0      |
| 53       |    | 500,2              | 8,2      |
| 54       |   | 514,3              | 8,2      |
| 55       |  | 484,2              | 8,7      |
| 56       |  | 484,2              | 9,1      |
| 57       |  | 484,2              | 9,0      |
| 58       |  | 495,3              | 8,9      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 59       |    | 464,3              | 8,7      |
| 60       |    | 464,3              | 8,9      |
| 61       |    | 480,3              | 8,7      |
| 62       |   | 464,3              | 8,9      |
| 63       |  | 450,3              | 8,7      |
| 64       |  | 484,2              | 8,4      |
| 65       |  | 528,2              | 8,5      |
| 66       |  | 468,3              | 8,2      |

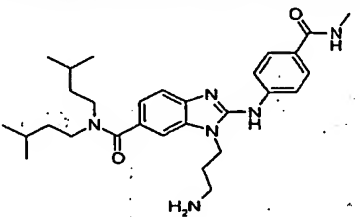
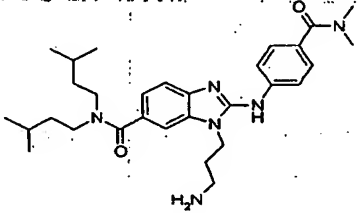
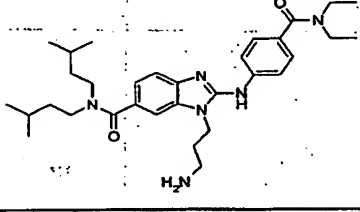
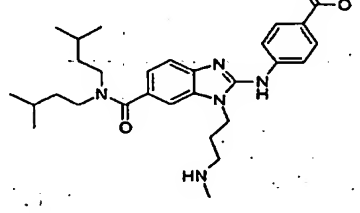
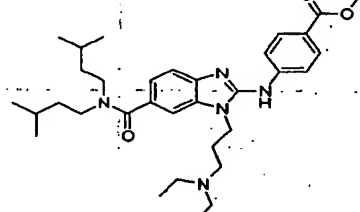
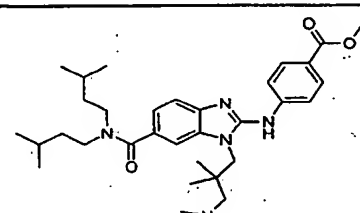
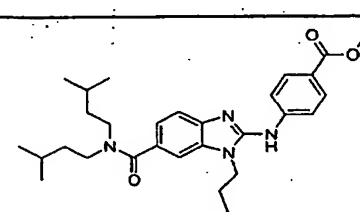
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 67       |    | 464,3              | 8,1      |
| 68       |    | 495,3              | 9,1      |
| 69       |    | 480,3              | 8,1      |
| 70       |   | 496,3              | 8,3      |
| 71       |  | 518,2              | 9,0      |
| 72       |  | 534,2              | 8,7      |
| 73       |  | 492,3              | 8,4      |

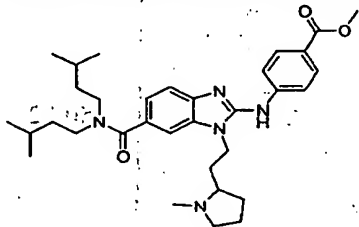
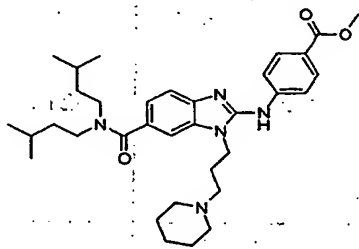
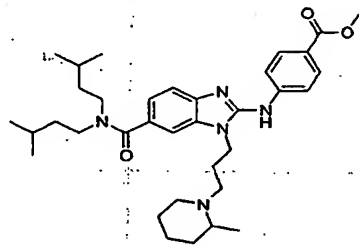
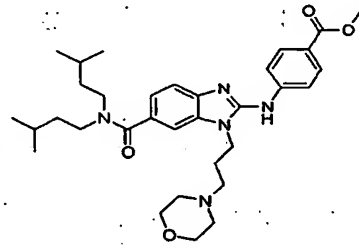
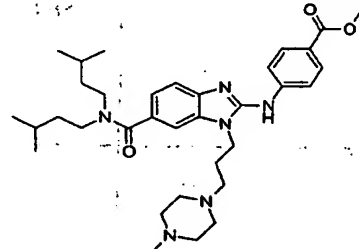
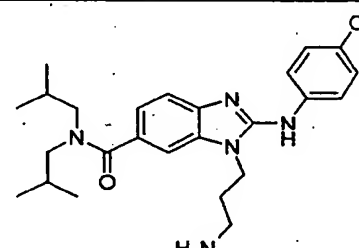
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 74       |    | 508,3              | 8,5      |
| 75       |    | 525,3              | 8,9      |
| 76       |    | 478,2              | 8,5      |
| 77       |   | 522,2              | 8,6      |
| 78       |  | 522,2              | 8,4      |
| 79       |  | 506,2              | 8,2      |
| 80       |  | 492,2              | 8,5      |

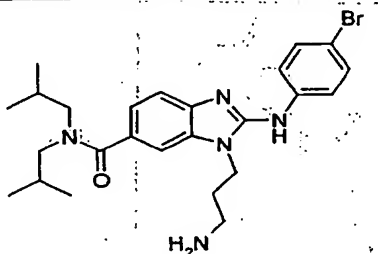
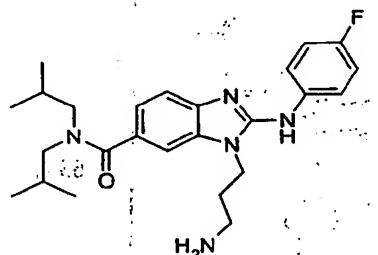
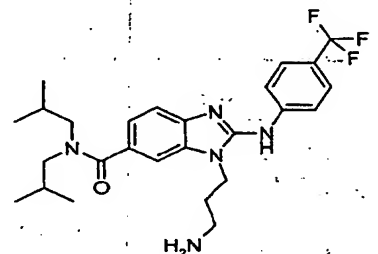
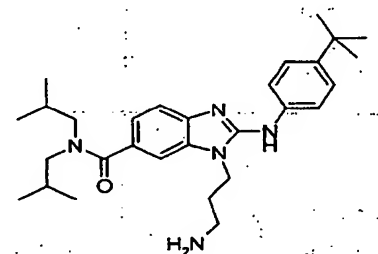
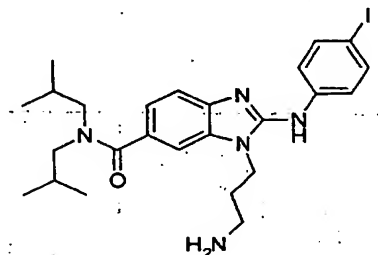
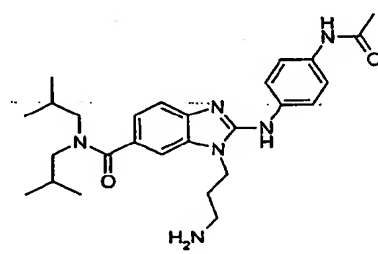
| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 81       |                         | 508,2              | 8,6      |
| 82       |                         | 522,3              | 8,8      |
| 83       |                         | 494,2              | 8,7      |
| 84       |                         | 529,3              | 8,5      |
| 85       |                         | 543,3              | 8,7      |
| 86       |                         | 545,3              | 8,6      |
| 87       |                         | 506,3              | 8,5      |

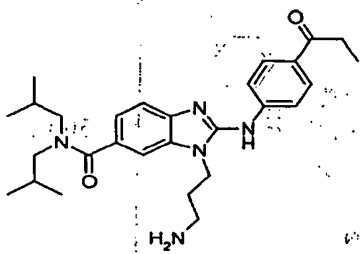
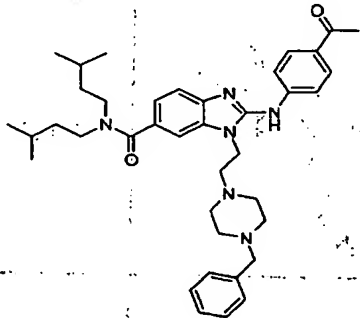
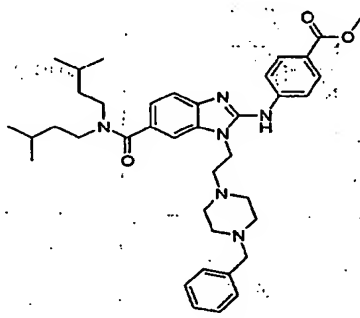
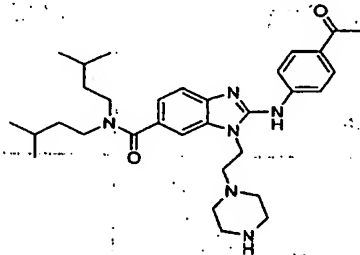
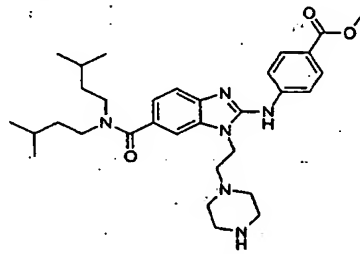
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 88       |    | 507,3              | 7,9      |
| 89       |    | 543,3              | 8,5      |
| 90       |    | 557,3              | 8,7      |
| 91       |  | 559,3              | 8,7      |
| 92       |  | 558,3              | 8,0      |
| 93       |  | 494,3              | 8,1      |

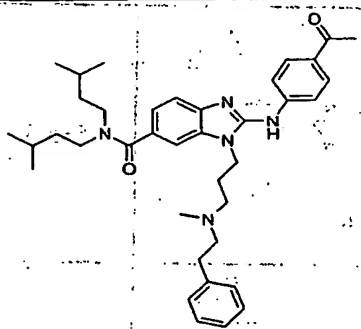
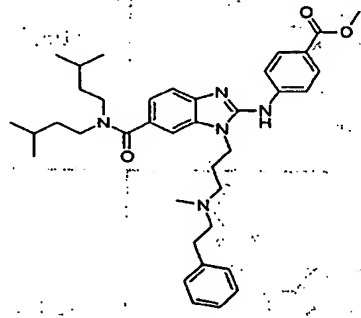
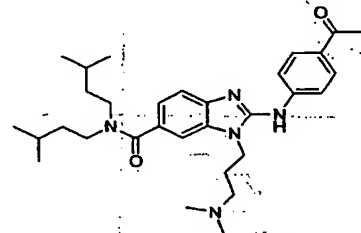
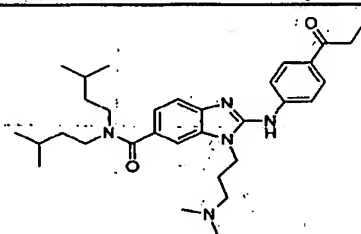
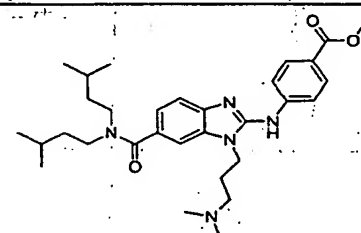
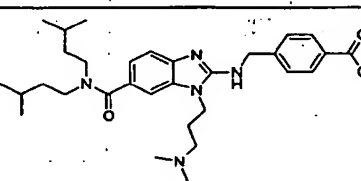


| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 94       |    | 507,2              | 8,0      |
| 95       |    | 521,2              | 8,0      |
| 96       |    | 549,3              | 8,2      |
| 97       |   | 522,3              | 8,6      |
| 98       |  | 564,3              | 8,9      |
| 99       |  | 564,3              | 9,1      |
| 100      |  | 562,3              | 8,8      |

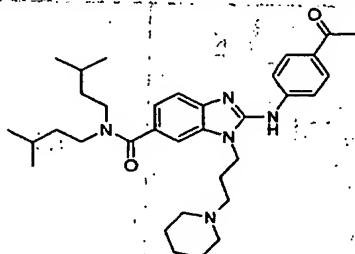
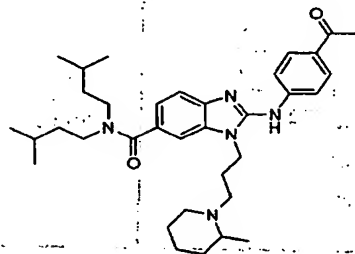
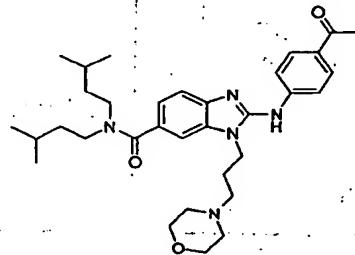
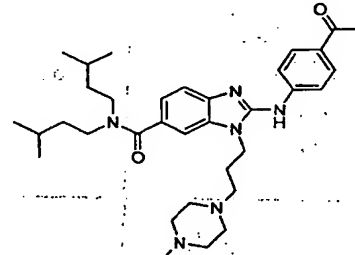
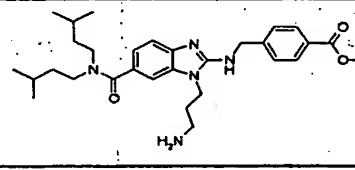
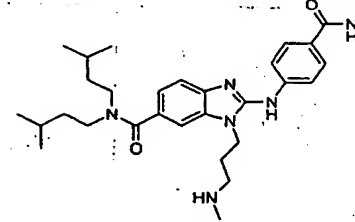
| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 101      |    | 562,3              | 8,8      |
| 102      |    | 576,3              | 8,9      |
| 103      |    | 590,3              | 9,0      |
| 104      |  | 578,3              | 8,7      |
| 105      |  | 591,3              | 8,5      |
| 106      |  | 456,2              | 8,0      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 107      |    | 500,1              | 8,0      |
| 108      |    | 440,2              | 7,7      |
| 109      |   | 490,2              | 8,4      |
| 110      |  | 478,3              | 8,2      |
| 111      |  | 548,1              | 8,1      |
| 112      |  | 479,2              | 7,6      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 113      |    | 478,2              | 8,1      |
| 114      |    | 637,3              | 8,8      |
| 115      |   | 653,3              | 9,0      |
| 116      |  | 547,3              | 8,8      |
| 117      |  | 563,3              | 9,0      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 118      |    | 610,4              | 9,1      |
| 119      |    | 626,4              | 9,3      |
| 120      |   | 520,3              | 8,5      |
| 121      |  | 534,3              | 8,7      |
| 122      |  | 536,3              | 8,6      |
| 123      |  | 550,3              | 8,2      |

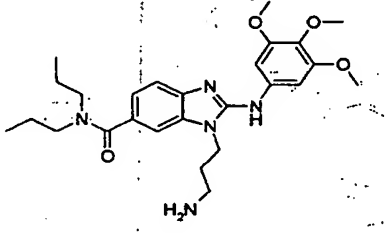
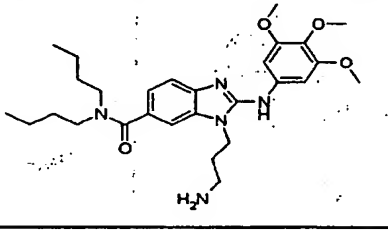
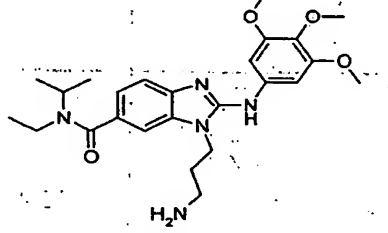
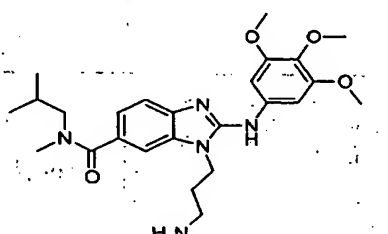
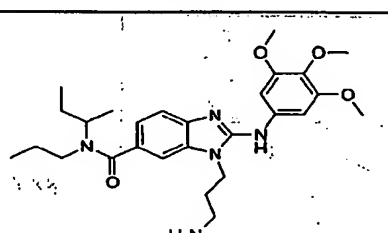
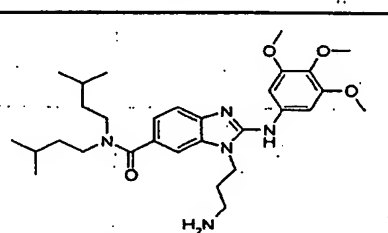
| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr. (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|-----------|
| 124      |                         | 535,3              | 8,0       |
| 125      |                         | 506,3              | 8,4       |
| 126      |                         | 548,3              | 8,6       |
| 127      |                         | 548,3              | 8,8       |
| 128      |                         | 546,3              | 8,6       |
| 129      |                         | 546,3              | 8,6       |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 130      |    | 560,3              | 8,6      |
| 131      |    | 574,3              | 8,7      |
| 132      |   | 562,3              | 8,5      |
| 133      |  | 575,3              | 8,3      |
| 134      |  | 522,3              | 8,2      |
| 135      |  | 521,2              | 8,1      |

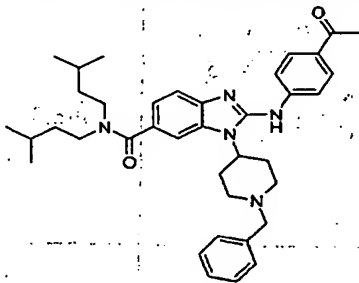
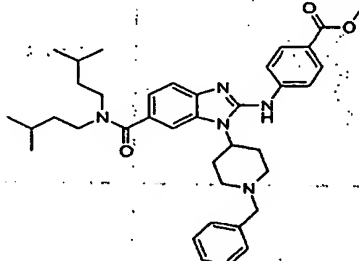
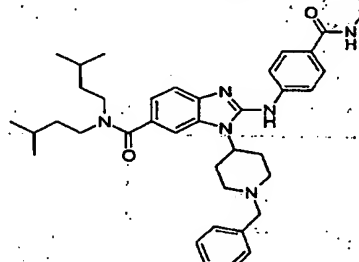
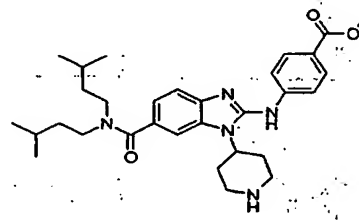
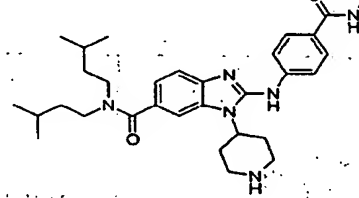
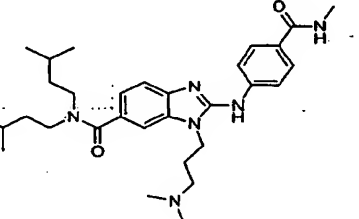
| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 136      |                         | 563,2              | 8,2      |
| 137      |                         | 563,2              | 8,3      |
| 138      |                         | 561,2              | 8,2      |
| 139      |                         | 561,2              | 8,2      |
| 140      |                         | 575,2              | 8,2      |
| 141      |                         | 589,2              | 8,3      |

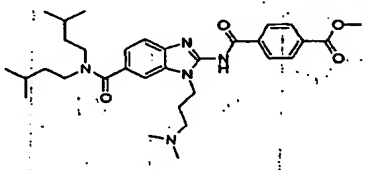
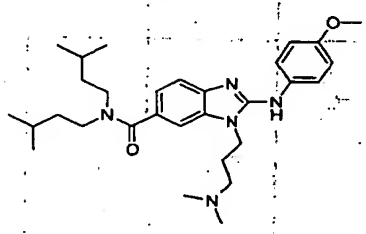
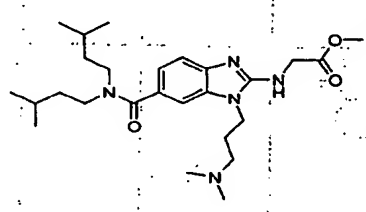
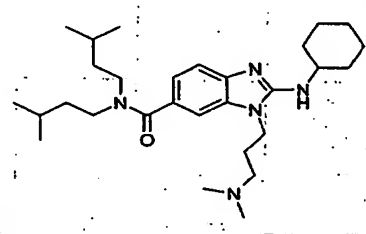
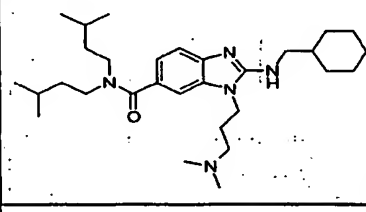
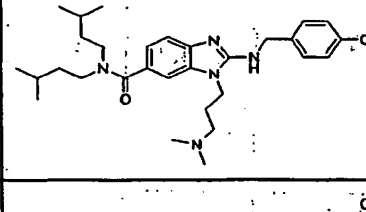
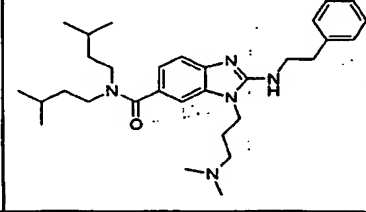


| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 142      |                         | 577,2              | 8,1      |
| 143      |                         | 594,4              | 8,8      |
| 144      |                         | 535,4              | 8,0      |
| 145      |                         | 564,4              | 9,5      |
| 146      |                         | 588,4              | 9,2      |
| 147      |                         | 456,2              | 7,2      |

| Exemples | Structures moléculaires   | $[M+H]^+$ | tr (min) |
|----------|---|-----------|----------|
| 148      |    | 484,3     | 7,5      |
| 149      |    | 512,2     | 7,8      |
| 150      |    | 470,3     | 7,3      |
| 151      |   | 470,2     | 7,4      |
| 152      |  | 498,3     | 7,6      |
| 153      |  | 540,2     | 8,1      |

| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 154      |                         | 496,3              | 7,6      |
| 155      |                         | 480,3              | 7,4      |
| 156      |                         | 516,0              | 7,0      |
| 157      |                         | 516,2              | 7,2      |
| 158      |                         | 522,3              | 7,9      |
| 159      |                         | 590,2              | 8,0      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 160      |    | 608,5              | 9,2      |
| 161      |    | 624,5              | 9,4      |
| 162      |   | 623,5              | 8,5      |
| 163      |  | 534,3              | 8,7      |
| 164      |  | 533,3              | 8,0      |
| 165      |  | 535,4              | 8,0      |

| Exemples | Structures moléculaires   | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|---|--------------------|----------|
| 166      |    | 564,4              | 9,5      |
| 167      |    | 508,2              | 8,2      |
| 168      |    | 474,3              | 8,0      |
| 169      |   | 484,4              | 8,2      |
| 170      |  | 498,4              | 8,4      |
| 171      |  | 526,3              | 8,4      |
| 172      |  | 540,3              | 8,5      |

| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 173      |                         | 482,3              | 8,1      |
| 174      |                         | 566,4              | 8,1      |
| 175      |                         | 520,2              | 8,6      |
| 176      |                         | 534,2              | 8,7      |
| 177      |                         | 534,2              | 8,7      |
| 178      |                         | 560,2              | 8,9      |

| Exemples | Structures moléculaires | [M+H] <sup>+</sup> | tr (min) |
|----------|-------------------------|--------------------|----------|
| 179      |                         | 574,2              | 9,0      |
| 180      |                         | 588,2              | 9,1      |
| 181      |                         | 532,2              | 8,6      |
| 182      |                         | 494,4              | 7,5      |
| 183      |                         | 534,4              | 8,1      |

### Etude pharmacologique

L'affinité des composés de la présente invention pour les différents sous-types de récepteurs des mélanocortines a été mesurée selon les procédures analogues à celles décrites ci-après pour les récepteurs MC4.

#### 5 *Etude de l'affinité des composés pour les récepteurs MC4 des mélanocortines :*

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs MC4 est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la [<sup>125</sup>I]-[ Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH à des préparations membranaires de cellules CHO-K1 transfectées.

10 Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable les récepteurs MC4 humains sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum fœtal de veau, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont collectées avec 0,5 mM d'EDTA et centrifugées à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu salin avec tampon phosphate (PBS) et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu  
15 tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39 000 g pendant 10 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans le milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 50 000 g pendant 10 min à 4° C. Les membranes obtenues dans ce dernier culot sont stockées à -80° C.

20 La mesure de l'inhibition compétitive de la liaison de la [<sup>125</sup>I]-[ Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH sur les récepteurs MC4 est effectuée en duplicats à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (50 µg de protéines/puits) sont incubées avec la [<sup>125</sup>I]-[ Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH (0,5 nM) pendant 90 min à 37° C dans un milieu tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, comprenant 0,2 % d'albumine bovine de sérum (BSA), 5 mM  
25 de MgCl<sub>2</sub>, et 0,1 mg/ml de bacitracine.

La [<sup>125</sup>I]-[ Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH liée est séparée de la [<sup>125</sup>I]-[ Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH libre par filtration à travers des plaques de filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) pré-imprégné avec 0,1 % de polyéthylèneimine (P.E.I.), en utilisant un



Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 à 0-4° C et la radioactivité présente est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1  $\mu$ M de Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>- $\alpha$ -MSH) de la liaison totale. Les données sont analysées par régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (K<sub>i</sub>) sont déterminées.

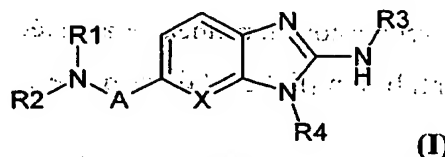
L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs MC4 des composés de la présente invention a été déterminée en mesurant la production d'AMP cyclique par les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur MC4.

***Mesure de la production d'AMP cyclique intracellulaire via les récepteurs MC4 :***

Les cellules CHO-K1 exprimant les récepteurs MC4 des mélanocortines sont cultivées dans des plaques à 384 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10 % de sérum fœtal de veau et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont lavées 2-fois avec 50  $\mu$ l de milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA et 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX).

Pour mesurer l'effet agoniste d'un composé, les cellules sont incubées pendant 5 min à 37° C en présence de 0,5 mM d' IBMX, puis le composé est ajouté à des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10  $\mu$ M en duplicats pendant 20 min à 37°C. L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>- $\alpha$ -MSH à 0,3 nM et du composé à tester, à des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10  $\mu$ M en duplicats pendant 20 min à 37° C.

Le milieu réactionnel est éliminé et 80  $\mu$ l de tampon de lyse sont ajoutés. Le taux d'AMP cyclique intracellulaire est mesuré par un test de compétition avec de l'AMP cyclique fluorescent (CatchPoint, Molecular Devices).

**REVENDICATIONS****1. Composé de formule générale (I)**

sous forme racémique, d'enantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

5 A représente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)-$  ;

X représente  $-\text{C}-$  ou  $-\text{N}-$  ;

$\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$  ;

10  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$  éventuellement substitué par hydroxy,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyle}$  ou un radical de formule  $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}_1$  ;

$\text{X}_1$  représente  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyle}$ , adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

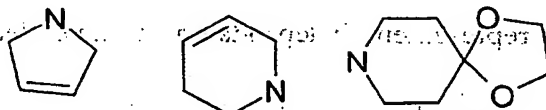
les radicaux  $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyle}$ , hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(\text{CH}_2)_n-\text{V}_1-\text{Y}_1$ , halo, nitro et cyano ;

$\text{V}_1$  représente  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  ou une liaison covalente ;

$\text{Y}_1$  représente un radical  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$  éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou aryle ;

où  $n$  représente un entier de 0 à 6 et  $n'$  un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque  $n$  est égal à 0, alors  $X_1$  ne représente ni le radical hydroxy ni le radical alkoxy) ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle,  $-C(O)NV_1Y_1$  avec  $V_1$  et  $Y_1$  représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle, et hétérocycloalkyle ; ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble un radical de formule :



$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-Z_3$  ou  $-C(O)-Z_3$  ;

$Z_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_2-C_6)$ alkenyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux  $(C_3-C_7)$  cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par  $(C_1-C_6)$ alkyle,

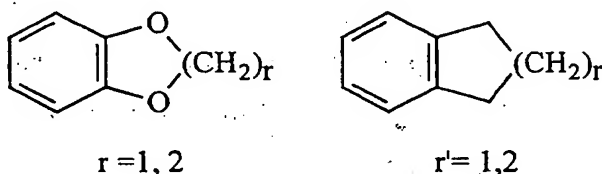
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants

identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, azido ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien  $Z_3$  représente un radical de formule



$Z_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$  ;

$V'_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3$  ou une liaison covalente ;

5  $Y'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$R_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$p$ ,  $p'$  et  $p''$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$  ;

10  $R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

15  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkylthio et hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkényle ;  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents ;

20 cyclohexène ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule  $-(CH_2)_s-V_4-Y_4$ , hydroxy, halo, nitro et cyano ;

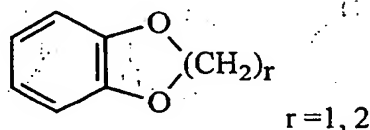
$V_4$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NV'_4$  ou une liaison covalente ;

25  $Y_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$V_4$  représente un atome d'hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$s''$  représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien  $Z_4$  représente un radical de formule



$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

5- et lorsque  $R_3$  représente  $-C(O)-Z_3$  et  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-NW_4W'_4$  et  $W_4$  et  $W'_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou le radical  $(C_1-C_6)$ alkyle, alors  $-(CH_2)_s$  ne représente ni le radical éthylène ni le radical  $-(CH_2)-CH((C_1-C_4)alkyle)-$  ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

10 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que

$A$  représente  $-C(O)-$  et  $X$  représente  $-C-$  ;

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par hydroxy,  $(C_2-C_6)$ alkenyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ;

15  $X_1$  représente  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

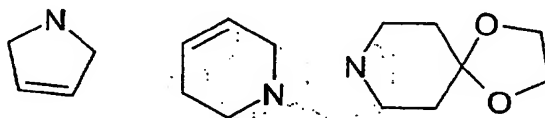
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_n-V_1-Y_1$ , halo ;

$V_1$  représente  $-O-$  ou une liaison covalente ;

20  $Y_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou aryle ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques

ou différents choisis parmi : hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle, -C(O)NV<sub>1</sub>'Y<sub>1</sub>' avec V<sub>1</sub>' et Y<sub>1</sub>' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et hétérocycloalkyle ; ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un radical de formule :



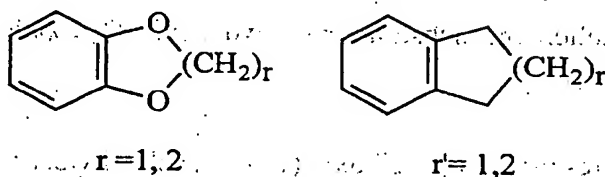
5 R<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub> ou -C(O)-Z<sub>3</sub>

Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétéroaryle, ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub> ;

10 V<sub>3</sub> représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'<sub>3</sub>-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NR'<sub>3</sub>- ou une liaison covalente ;

Y<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z<sub>3</sub> représente un radical de formule



15 Z'<sub>3</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V'<sub>3</sub>-Y'<sub>3</sub> ;

V'<sub>3</sub> représente -O- ou une liaison covalente ;

Y'<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy ;

p est égal à 0 ou 1, et p' et p'' sont égaux à 0 ;

R<sub>4</sub> représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$  ;

R'<sub>4</sub> représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou benzyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

Z<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ou aryle ;

3. Composé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le radical cycloalkyle est choisi parmi le radical cyclopropyle, cyclohexyle et cycloheptyle ; le radical hétérocycloalkyle est choisi parmi le radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, azacycloheptyle, azacyclooctyle et décahydroisoquinolinyle ; le radical aryle est le radical phényle ; le radical hétéroaryle est choisi parmi le radical furyle, pyridinyle et imidazolyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que

A représente  $-C(O)-$  et X représente  $-C-$  ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

R<sub>3</sub> représente  $-(CH_2)_p-Z_3$

Z<sub>3</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : nitro ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

V<sub>3</sub> représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $NH-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ;

Y<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

R'<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy ;

p est égal à 0 ou 1 ; p' est égal à 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$  ;

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

5  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

$s$  représente un entier de 2 à 4 ;  $s'$  représente un entier de 0 à 4 ;

5. Composé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le radical hétérocycloalkyle que représente  $R'_4$  est le radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou  
10 pipérazinyle ; et le cycloalkyle que représente  $Z_4$  est le cyclohexyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que

$A$  représente  $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$  ;  $X$  représente  $-C-$  ;

$R_a$  et  $R_b$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

15  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-Z_3$

$Z_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants de formule  $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$  identiques ou différents ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ;

20  $Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R'_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$p$  et  $p'$  sont égaux à 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$



$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

5  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène, le radical phényle ou un hétéroaryle ;

$s$  représente un entier de 2 à 4 ;  $s'$  représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

7. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que

$A$  représente  $-CH_2-$  ;  $X$  représente  $-C-$  ;

10  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-Z_3$  ;

$Z_3$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants de formule  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  identiques ou différents ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ;

15  $Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R'_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$p$  et  $p'$  sont égaux à 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$  ;

20  $R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

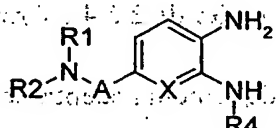
$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

7.  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène ;  
 $s$  représente un entier de 2 à 4 ;  $s'$  représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications

5 précédentes caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule générale :



dans laquelle A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> ont la signification indiquée dans la revendication 1, par un isothiocyanate de formule générale R<sub>3</sub>N=C=S dans lequel R<sub>3</sub> a la signification indiquée dans la revendication 1, en présence de diisopropylcarbodiimide, ou de résine N-méthylcyclohexylcarbodiimide ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant ou aprotique.

9. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principes actifs, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité, la cachexie et l'anorexie, des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression, de la douleur, des désordres de l'activité sexuelle tel que les troubles de l'érection.



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

## PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 632530

FR 0302320

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS   |   | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI   |
|---|---|----------------------------------|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes  |                                  |   |
| A   | WO 01 21634 A (TREGA BIOSCIENCES, INC.;<br>USA) 29 mars 2001 (2001-03-29)<br>* page 64, ligne 8 - ligne 25;<br>revendication 16 * | 1-10                             | C07D235/30<br>A61K31/418<br>A61K31/454<br>A61P3/04<br>A61P25/22<br>A61P25/24<br>A61P15/10 |
|   |   |                                  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (Int.CL.7)  |
|   |   |                                  | C07D<br>A61K<br>A61P  |
| Date d'achèvement de la recherche   |   | Examineur                        |   |
| 28 octobre 2003   |   | Johnson, C                       |   |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS   |   |                                  |   |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br>autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire  |   |                                  |   |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br>à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br>de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>& : membre de la même famille, document correspondant |   |                                  |   |

3

EPO FORM 1503 12.98 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0302320**

FA 632530

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28-10-2003

Les enseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 0121634 A                                    |                        | AUCUN                                   |                        |

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82